

• 论 著 •

miR-155、PDCD4、GSN 在高血压性脑出血中的表达及预后价值研究*

裴献光¹, 魏海亮¹, 高 芳², 许亚宁¹, 王志强¹

邯郸市第一医院: 1. 神外一科; 2. 外三科, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨微小核糖核酸(miRNA)-155(miR-155)、程序性细胞死亡蛋白 4(PDCD4)、凝溶胶蛋白(GSN)在高血压性脑出血(HICH)中的表达及在预后判断中的价值。**方法** 将 2021 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 150 例 HICH 患者纳入研究作为研究组。另外,将同期 150 例无脑出血的高血压患者纳入研究作为对照组。比较研究组、对照组及不同严重程度、不同预后患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平及一般资料。分析各指标与疾病严重程度、预后的相关性。分析 HICH 预后不良的独立危险因素及各指标单独及联合检测在预后判断中价值。**结果** 研究组 miR-155 和 PDCD4 水平均高于对照组,而 GSN 水平低于对照组($P < 0.05$)。随 HICH 严重程度加重,miR-155、PDCD4 水平增高,GSN 水平降低($P < 0.05$)。预后不良组 miR-155 和 PDCD4 水平均高于预后良好组($P < 0.05$),而 GSN 水平低于预后良好组($P < 0.05$)。miR-155、PDCD4 与 HICH 严重程度呈正相关($r = 0.653, 0.642, P < 0.05$),与 HICH 预后呈负相关($r = -0.625, -0.575, P < 0.05$);GSN 与 HICH 严重程度呈负相关($r = -0.591, P < 0.05$),与 HICH 预后呈正相关($r = 0.583, P < 0.05$)。预后不良组出血量 ≥ 60 mL 占比高于预后良好组($P < 0.05$)。miR-155、PDCD4 水平升高,GSN 水平降低是 HICH 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。miR-155、PDCD4、GSN 联合检测用于 HICH 患者预后不良预测的曲线下面积为 0.954,高于 miR-155、PDCD4、GSN 单独检测($P < 0.05$)。**结论** miR-155、PDCD4 在 HICH 患者中呈高表达,GSN 呈低表达。miR-155、PDCD4 水平升高,GSN 水平降低是 HICH 患者预后不良的危险因素。3 项联合检测用于 HICH 患者预后判断中的价值较高。

关键词: 高血压性脑出血; 微小核糖核酸-155; 程序性细胞死亡蛋白 4; 凝溶胶蛋白**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.002**中图法分类号:** R446.11**文章编号:** 1673-4130(2023)14-1670-06**文献标志码:** A

Expression and prognostic predictive value of miR-155, PDCD4 and GSN in hypertensive cerebral hemorrhage*

PEI Xianguang¹, WEI Hailiang¹, GAO Fang², XU Yanning¹, WANG Zhiqiang¹

1. the First Department of Neurosurgery; 2. the Third Department of Surgery, the First Hospital of Handan City, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: Objective To investigate the expression and prognostic predictive value of microRNA(miRNA)-155(miR-155), programmed cell death protein 4 (PDCD4), and gelsolin (GSN) in hypertensive cerebral hemorrhage (HICH). **Methods** A total of 150 patients with HICH admitted to the hospital from January 2021 to January 2022 were enrolled in the study as the study group. In addition, 150 hypertensive patients without cerebral hemorrhage treated in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The levels of miR-155, PDCD4, GSN and general data were compared between the study group and the control group, and patients with different severity and different prognosis. The correlations between the indicators and the severity and prognosis of HICH were analyzed. The independent risk factors of poor prognosis of HICH and the value of each indicator and their combination in prognosis were analyzed. **Results** The levels of miR-155 and PDCD4 in the study group were higher than those in the control group, while the level of GSN was lower than that in the control group ($P < 0.05$). As the severity of HICH increased, the levels of miR-155 and PDCD4 increased, and the level of GSN decreased ($P < 0.05$). The levels of miR-155 and PDCD4 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$), while the level of GSN was lower than that in the good prognosis group ($P < 0.05$). miR-155 and PDCD4 were positively correlated with the severity of HICH ($r = 0.653, 0.642, P < 0.05$), and negatively correlated with the prognosis of

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题(20200186)。

作者简介: 裴献光, 男, 副主任医师, 主要从事脑血管疾病的相关研究。

HICH($r = -0.625, -0.575, P < 0.05$). GSN was negatively correlated with the severity of HICH ($r = -0.591, P < 0.05$), and positively correlated with the prognosis of HICH ($r = 0.583, P < 0.05$). The poor prognosis group had a significantly higher proportion of patients with blood loss ≥ 60 mL than the good prognosis group ($P < 0.05$). The increased levels of miR-155 and PDCD4 and the decreased level of GSN were risk factors for poor prognosis in HICH patients ($P < 0.05$). The area under the curve of combined detection of miR-155, PDCD4, and GSN for predicting poor prognosis of HICH patients was 0.954, which was higher than those of miR-155, PDCD4, and GSN used alone ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-155 and PDCD4 are highly expressed and GSN is lowly expressed in HICH patients. Increased levels of miR-155 and PDCD4 and decreased level of GSN are risk factors for poor prognosis of HICH patients. The combined detection of the three markers has a high value in the prognosis of HICH patients.

Key words: hypertensive cerebral hemorrhage; microRNA-155; programmed cell death protein 4; gelsolin

脑出血是由颅内微小动脉瘤破裂引起的出血,占所有脑卒中的 20% 左右,与高血压关系密切,脑出血患者中有 95% 伴高血压^[1-2]。高血压性脑出血(HICH)是长期高血压导致颅脑内小动脉管壁破裂发生变性、缺血、坏死等病理改变而造成血管破裂出血的疾病,多见于中老年^[3]。我国 HICH 发病率逐年增加,发病凶险,患者常表现为意识障碍、肢体乏力,严重者可出现大小便失禁、抽搐、昏迷症状,其病死率和病残率均较高,部分 HICH 患者治疗后仍存在神经功能障碍,3 个月内病死率最高可达 18.4%^[4-5]。因此,寻找特异性指标对评估 HICH 的严重程度和预后尤为重要。微小核糖核酸(miRNA)-155(miR-155)与肿瘤、免疫、造血、炎症有关,在脑组织缺血缺氧过程中可加重组织损伤^[6]。程序性细胞死亡蛋白 4(PDCD4)属细胞死亡因子,参与细胞增殖、凋亡过程,PDCD4 与脑出血有关^[7]。凝溶胶蛋白(GSN)属肌动蛋白结合蛋白,具有清除肌动蛋白、减轻机体损伤的作用^[8]。miR-155、PDCD4、GSN 均在 HICH 疾病中发挥重要作用,但作为临床检测指标,三者同时在 HICH 患者中进行检测的报道较少,因此,本研究旨在探讨 miR-155、PDCD4、GSN 在 HICH 中的表达情况及用于预测 HICH 患者预后的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2021 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 150 例 HICH 患者纳入研究作为研究组,男 86 例,女 64 例;年龄 45~70 岁,平均(53.68±6.75)岁;体重指数 21~25 kg/m²,平均(23.65±1.31)kg/m²;高血压病程 2~8 年,(平均 3.68±0.54)年;84 例有吸烟史,73 例有饮酒史,75 例合并糖尿病,67 例合并冠心病。另外,选取同期于本院治疗的 150 例无脑出血的高血压患者作为对照组,男 80 例,女 70 例;年龄 45~68 岁,平均(52.87±6.71)岁;体重指数 21~25,平均(23.73±1.20)kg/m²;高血压病程 2~7 年,平均(3.61±0.52)年;76 例有吸烟史,61 例有饮酒史,65 例合并糖尿病,60 例合并冠心病。本研究经本院医学伦理委员会批准。纳入研究者或其直系亲属对本研

究知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究组患者符合《高血压性脑出血》^[9]中 HICH 的诊断标准,经影像学头颅 CT 检查显示高密度影像,既往有高血压史,首次发病,发病 6 h 内入院,有 HICH 所致神经功能缺损症状,确诊为 HICH;(2)对照组患者在未使用高血压药物情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg 或(和)舒张压 ≥ 90 mmHg,确诊为高血压,经头颅 CT 检查未发现高密度影像。排除标准:(1)伴凝血功能异常、脑疝、血管病变、严重精神疾病者;(2)外伤所致脑出血,伴有传染性、免疫性疾病、严重感染者;(3)存在脑部及其他恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 取患者空腹静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min 待测。

1.3.2 miR-155 检测 使用联迈生物 Trizol 试剂盒分离得到细胞 RNA,使用净信实业公司的核酸定量检测仪检测其浓度、纯度,以总 RNA 为模板,经过逆转录得到 cDNA,然后进行实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测。反应条件:95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 40 个循环。miR-155 引物序列为 F: 5'-CTCGTGGTAAT-GCTAATTGTGA-3', R: 5'-GTGCAGGGTCCGAG-GT-3'。以 U6 为内参,U6 引物序列为 F: 5'-GCGGTCGTGAAGCGTTC-3', R: 5'-GTGCAGG GTCCGAGGT-3'。以 U6 作为内参基因,最后用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-155 相对表达水平。

1.3.3 PDCD4 检测 采用莼试生物公司的人 PDCD4 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒进行检测,分别设置空白孔、标准孔、待测样品孔,标准孔加入标准品 50 μ L,待测样品孔先加样品稀释液 40 μ L,再加待测样品 10 μ L,混匀后置 37 °C 下温育 30 min,甩去孔内溶液,拍干,加满洗涤液静置 30 s 后甩去孔内溶液,拍干,反复 5 次,除空白孔外每孔加酶标试剂 50 μ L,再次温育洗涤,加入显色剂 A、B 各 50 μ L,37 °C 避光显示 15 min,每孔加 50 μ L 终止液,在 450 nm 波长处

测吸光度值。

1.3.4 GSN 检测 采用仑昌硕生物公司的 GSN ELISA 试剂盒检测,设置标准孔、待测样品孔并加入 200 μ L 标准品、待测样品,空白孔不加,混匀后置于 37 $^{\circ}$ C 60 min,甩去孔内溶液,拍干,用洗涤液洗板 3 次,每孔加入 200 μ L 封闭液,置于 37 $^{\circ}$ C 60 min,用洗涤液洗板 3 次,甩干,加入 200 μ L 稀释液,37 $^{\circ}$ C 放置 120 min,洗涤 3 次,甩干,加入 200 μ L 辣根过氧化物酶羊抗兔抗体,37 $^{\circ}$ C 放置 60 min,再次洗涤 3 次,甩干,加入底物 200 mL 于暗处反应 15 min,每孔加入 50 μ L 终止液混匀,在 450 nm 处测吸光度值。

1.4 观察指标 (1)比较研究组、对照组患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平。(2)比较 HICH 不同严重程度患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平,严重程度以美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分^[10]进行评估,共有 11 个项目,总分为 42 分,轻度 0~7 分、中度 >7~15 分、重度 >15~42 分,分数越高,神经受损程度越严重。(3)比较 HICH 不同预后患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平,预后情况采用格拉斯哥(GOS)^[11]评分评估,总分数为 1~5 分,1 分为死亡,5 分为痊愈,分值越高,表明预后越好,将 1~3 分记为预后不良组,4~5 分记为预后良好组。(4)分析 miR-155、PDCD4、GSN 与 HICH 严重程度、HICH 预后的相关性。(5)比较 HICH 不同预后患者一般资料,包括性别、男性、体重指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、冠心病史,出血量、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);采用迈瑞全自动生化分析仪 BS-280 检测患者甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C。(6)采用 Logistic 回归分析 HICH 患者预后不良的危险因素。(7)分析 miR-155、PDCD4、GSN 单独及联合检测对 HICH 患者预后不良的预测价值,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,miR-155、PDCD4、GSN 及实验室检查指标的两组间比较采用 *t* 检验,不同严重程度患者 miR-155、PDCD4、GSN 比较采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料用例数或百分率表示,不同预后患者的一般资料比较用 χ^2 检验;miR-155、PDCD4、GSN 与 HICH 严重程度及预后(预后不良=0,预后良好=1)的相关性采用 Pearson 相关分析;HICH 患者预后不良的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-155、PDCD4、GSN 水平比较 研究组 miR-155 和 PDCD4 水平高于对照组(*P* < 0.05),GSN 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 不同严重程度 HICH 患者 miR-155、PDCD4、

GSN 水平比较 经 NIHSS 评分评估,150 例 HICH 患者中,轻度 53 例,中度 64 例,重度 33 例;随 HICH 严重程度加重,miR-155、PDCD4 水平增高,GSN 水平降低(*P* < 0.05),见表 2。

表 1 研究组和对照组患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-155	PDCD4(ng/mL)	GSN(mg/L)
研究组	150	1.68 \pm 0.47	1.45 \pm 0.35	54.85 \pm 12.88
对照组	150	0.84 \pm 0.09	1.01 \pm 0.26	125.86 \pm 25.36
<i>t</i>		21.498	12.360	30.576
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度 HICH 患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

HICH 严重程度	<i>n</i>	miR-155	PDCD4(ng/mL)	GSN(mg/L)
轻度	53	1.35 \pm 0.34	1.29 \pm 0.30	67.89 \pm 13.85
中度	64	1.58 \pm 0.42*	1.43 \pm 0.35*	54.65 \pm 13.02*
重度	33	1.73 \pm 0.48*#	1.59 \pm 0.39*#	47.76 \pm 10.94*#
<i>F</i>		9.591	7.889	28.090
<i>P</i>		<0.001	0.001	<0.001

注:与轻度 HICH 患者比较,**P* < 0.05;与中度 HICH 患者比较,#*P* < 0.05。

2.3 不同预后 HICH 患者 miR-155、PDCD4、GSN 水平比较 经 GOS 评分评估,150 例 HICH 患者中,预后良好 109 例,预后不良 41 例;预后不良组 miR-155 和 PDCD4 水平高于预后良好组(*P* < 0.05),GSN 水平低于预后良好组(*P* < 0.05),见表 3。

表 3 不同预后 HICH 组 miR-155、PDCD4、GSN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-155	PDCD4(ng/mL)	GSN(mg/L)
预后良好组	109	1.15 \pm 0.32	1.29 \pm 0.18	61.93 \pm 12.74
预后不良组	41	1.69 \pm 0.41	1.55 \pm 0.34	47.58 \pm 10.96
<i>t</i>		12.716	8.277	10.458
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 miR-155、PDCD4、GSN 与 HICH 严重程度、HICH 预后的相关性分析 miR-155、PDCD4 与 HICH 严重程度呈正相关(*r* = 0.653、0.642,*P* < 0.05),与 HICH 预后呈负相关(*r* = -0.625、-0.575,*P* < 0.05);GSN 与 HICH 严重程度呈负相关(-0.591,*P* < 0.05),与 HICH 预后呈正相关(*r* = 0.583,*P* < 0.05),见表 4。

2.5 HICH 不同预后患者一般资料比较 预后不良组出血量 \geq 60 mL 占比高于预后良好组(*P* < 0.05),见表 5。

2.6 HICH 患者预后不良危险因素的 Logistic 回归分析 miR-155、PDCD4 水平升高,GSN 水平降低是

HICH 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 miR-155、PDCD4、GSN 与 HICH 严重程度、HICH 预后的相关性分析

指标	HICH 严重程度		HICH 预后	
	r	P	r	P
miR-155	0.653	0.013	-0.625	0.010
PDCD4	0.642	0.011	-0.575	0.004
GSN	-0.591	0.008	0.583	0.006

表 5 HICH 不同预后患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	预后良好组 (n=109)	预后不良组 (n=41)	χ^2/t	P
性别			0.311	0.577
男	64(58.72)	22(53.66)		
女	45(41.28)	19(46.34)		
年龄(岁)	53.53±6.71	53.65±6.76	0.097	0.923
体重指数(kg/m ²)	23.63±1.28	23.65±1.32	0.085	0.933
吸烟史	60(55.05)	24(58.54)	0.147	0.701
饮酒史	48(44.04)	25(60.98)	3.422	0.064
糖尿病史	50(45.87)	25(60.98)	2.719	0.099

表 6 HICH 患者预后不良的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
miR-155 水平升高	0.867	0.402	4.651	0.031	2.380	0.965~3.795
PDCD4 水平升高	0.743	0.355	4.380	0.036	2.102	1.021~3.183
GSN 水平降低	1.012	0.385	6.909	0.009	2.751	1.362~4.140

表 7 miR-155、PDCD4、GSN 及联合对 HICH 患者预后不良的预测价值分析

项目	AUC	标准误	95%CI	P	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-155	0.877	0.035	0.814~0.925	<0.001	1.53	0.610	68.3	92.7
PDCD4	0.763	0.541	0.687~0.829	<0.001	1.49 ng/mL	0.524	70.7	81.7
GSN	0.801	0.039	0.728~0.862	<0.001	50.48 mg/L	0.503	84.4	65.9
3 项联合	0.954	0.021	0.907~0.982	<0.001	—	0.838	93.6	90.2

注: —表示该项无数据。

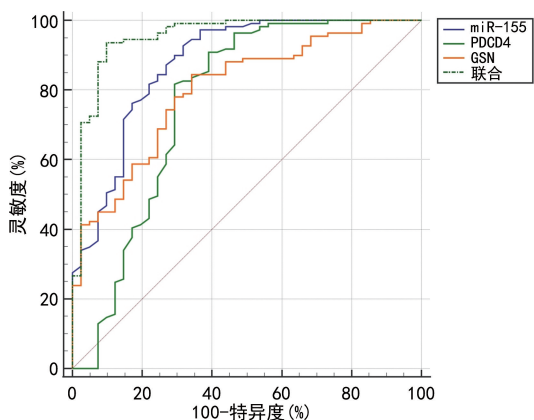


图 1 miR-155、PDCD4、GSN 单独及联合检测用于预测 HICH 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

HICH 是中老年常见疾病之一, 患者起病较急,

续表 5 HICH 不同预后患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	预后良好组 (n=109)	预后不良组 (n=41)	χ^2/t	P
冠心病史	45(41.28)	22(53.66)	1.846	0.174
出血量			30.973	<0.001
<60 mL	83(76.15)	11(26.83)		
≥60 mL	26(23.85)	30(73.17)		
收缩压(mmHg)	133.65±18.15	134.74±18.31	0.327	0.744
舒张压(mmHg)	82.63±10.42	83.02±10.34	0.205	0.838
总胆固醇(mmol/L)	3.62±0.83	3.71±0.85	0.588	0.557
甘油三酯(mmol/L)	1.29±0.41	1.31±0.40	0.268	0.789
LDL-C(mmol/L)	1.86±0.48	1.88±0.50	0.225	0.822
HDL-C(mmol/L)	1.26±0.43	1.24±0.42	0.255	0.799

2.7 miR-155、PDCD4、GSN 单独及联合检测对 HICH 患者预后不良的预测价值分析 miR-155、PDCD4、GSN 联合检测对 HICH 患者预后不良进行预测的曲线下面积(AUC)为 0.954, 高于 miR-155、PDCD4、GSN 单独检测的 0.877、0.763、0.801 ($P < 0.05$), 见表 7、图 1。

表现为突然头部剧痛, 频繁呕吐, 收缩压高达 180 mmHg 以上。80% 的 HICH 发生在幕上, 由于长期高血压影响, 患者血管承受的冲击较大, 导致脑动脉内膜细胞受损, 使内膜出现粥样硬化, 形成细小动脉瘤, 当患者血压突然升高时, 动脉瘤破裂则出现脑出血^[12]。临床治疗中, 一般根据脑出血患者自身情况、脑出血的部位以及出血量选择保守治疗、开颅手术或者微创手术, 但患者病死率仍居高不下, 部分患者经治疗后仍会有残疾^[13]。因此, 寻找能有效反映 HICH 患者病情严重程度和预后的指标至关重要。

miRNA 在心脑血管疾病的发生、发展中起重要作用, miR-155 具有多种功能基因, 由可活化的 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞等免疫、炎症细胞产生, 与多种疾病的发生密切相关, miR-155 可作为促炎症分子加剧炎症过程, 而炎症反应是脑出血继发性损伤的主要

机制^[14]。有研究显示,高血压患者中,miR-155 可通过调节血管中血管紧张素 II-1 型受体的表达,进而参与高血压的发生、发展^[15]。本研究中 HICH 患者 miR-155 水平高于无脑出血的高血压患者,主要是 HICH 患者发生脑出血后脑组织中存在炎症反应,外周循环系统中 miRNA 表达可出现动态变化,miR-155 在循环系统中稳定性较高,当脑组织出现缺血缺氧后,其水平可快速上升。刘亚菲等^[16]的研究表明,miR-155 在 HICH 患者中的水平明显升高,与血肿体积呈正相关,可作为判断 HICH 患者预后的重要指标。本研究中,根据 NIHSS 评分将 HICH 患者病情分为轻度、中度、重度,结果显示,随着患者病情严重程度增加,miR-155 水平不断升高。预后不良患者 miR-155 水平明显高于预后良好患者。miR-155 水平与疾病严重程度呈正相关,与预后呈负相关。miR-155 水平升高是 HICH 患者预后不良的危险因素,提示 miR-155 可作为预测 HICH 患者预后的指标。买买江·阿不力孜^[17]报道,脑出血患者 miR-155 水平较高,脑出血死亡患者血标本中 miR-155 水平显著高于存活者,同时 miR-155 水平可用于预测患者 6 个月内的生存预后,并与 NIHSS 评分呈正相关。此外,王帆等^[18]的研究表明,miR-155 水平随 NIHSS 评分升高而逐渐增高,在预后不良患者中显著上升,可用于评估患者病情严重程度和预后。以上研究结果与本研究结果相似。

PDCD4 是凋亡过程中上调的基因,分布在各类组织器官中,在肝癌、肺癌、脑肿瘤中研究较多,且其为低表达,可促进癌细胞侵袭、扩散,又被称为抑癌基因^[19-20]。PDCD4 是细胞凋亡过程中发现的特定调节基因,其水平在细胞凋亡中升高,如在小鼠脑出血的研究中,PDCD4 水平较高,由于脑出血后神经元凋亡或死亡是最严重后果,因此认为 PDCD4 表达上调可能与促神经元凋亡有关^[21]。梁丽英等^[22]的研究表明,miR-21 能够通过靶向调控 PDCD4,进而抑制心肌细胞凋亡。本研究中,研究组 PDCD4 水平高于对照组,并随着患者病情增加而上升,在预后不良患者中 PDCD4 水平明显高于预后良好患者,与疾病严重程度呈正相关,与预后呈负相关,是 HICH 患者预后不良的危险因素,提示 PDCD4 可作为预测 HICH 患者预后的指标。高倩等^[23]研究表明,PDCD4 在脑梗死患者中水平较高,并随损伤程度增加而增加,PDCD4 有助于早期诊断脑梗死。董雨等^[24]研究认为,PDCD4 水平对 HICH 预后评估具有一定价值,在 HICH 患者中水平显著升高,是 HICH 预后不良的危险因素。

GSN 是一种中等大小的蛋白质,由 375 个氨基酸残基组成,其编码基因的长度约为 70 kb,能调节肌动蛋白聚合解聚,同时在细胞运动、控制细胞程序性死亡等细胞活动中发挥重要作用。张宛越等^[25]的研究

表明,GSN 在急性脑出血患者中水平较低,并与病情严重程度、预后有关,可作为预后判断指标。本研究中,研究组 GSN 水平低于对照组,并随着患者病情加重而降低,在预后不良患者中 GSN 水平明显低于预后良好患者,是 HICH 患者预后不良的保护因素,提示 GSN 可作为预测 HICH 患者预后指标。原因为 HICH 可导致组织损伤,细胞间隙会释放激动蛋白,使机体微循环受阻,引起微血栓形成和内细胞损伤,造成多器官损伤,而 GSN 可快速与肌动蛋白结合,降低毒性,保护机体。杨学丽等^[26]研究表明,GSN 在急性脑出血预后不良患者中水平较低,与其他指标结合可有效评估患者病情严重程度和预测预后。李爱华等^[27]的研究表明,GSN 水平随患者神经缺损程度加重而增高,在预后不良的患者中降低,与疾病严重程度呈负相关,对脑出血患者预后的预测价值较高,监测该指标有助于更好地采取干预措施。以上研究结果均与本研究结果相似。本研究结果还显示,预后不良患者出血量 ≥ 60 mL 占比较高,预后不良患者出血量较多,出血量较多对脑组织损伤较大,患者容易合并脑疝,遗留后遗症,本研究发现,PDCD4 预测 HICH 患者预后不良的 AUC 为 0.763,灵敏度、特异度分别为 70.7%、81.7%,而董雨等^[24]研究显示,PDCD4 预测 HICH 患者预后不良的 AUC 为 0.834,灵敏度、特异度分别为 71.08%、68.35%,可能是因为本研究样本量较小而导致结果不一致。本研究结果中,GSN 预测 HICH 患者预后不良的 AUC 为 0.801,张宛越等^[25]的研究显示,GSN 预测患者预后不良的 AUC 为 0.748,与本研究相比较低,可能与样本量有关,而李爱华等^[27]研究显示 GSN 预测患者预后不良的 AUC 为 0.877,相比本研究的 0.801 较高,导致其结果的原因可能是由于本研究选取患者为 HICH 患者,而李爱华等^[27]研究选取对象为急性脑出血患者,研究对象可能存在差异而导致结果不一致。miR-155、PDCD4、GSN 联合检测对 HICH 患者预后不良的预测价值优于单项指标预测。由于本研究样本量较小,对 miR-155、PDCD4、GSN 在 HICH 预后不良发生机制中的作用未进行详细分析,结论难免存在倚偏。

综上所述,miR-155、PDCD4 在 HICH 患者中呈高表达,GSN 呈低表达。miR-155、PDCD4 水平升高,GSN 水平降低是 HICH 患者预后不良的危险因素,联合检测这 3 项指标对 HICH 患者预后有一定的预测价值。

参考文献

- [1] 曹广辉,邱胜利,刘涛,等. 颅内压监测在高血压脑出血患者治疗中的指导价值及术后再出血的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1516-1520.
- [2] SHEN L, ZHOU H, WEI F, et al. Middle cerebral artery stenosis is associated with the increased risk of intracere-

- bral hemorrhage in Chinese: a retrospective study[J]. *Medicine*, 2019, 98(17):15339.
- [3] 臧雪凤, 史明语, 王礼玲. 高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p, miR-29a-3p 水平变化及临床意义[J]. *山东医药*, 2022, 62(4):16-12.
- [4] 冯毅, 蔡冰, 王峰. 血清 Tau 蛋白, 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 水平变化与重症高血压性脑出血患者临床结局的相关性分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(1):27-32.
- [5] 石海平, 罗可, 黄伟. 神经内镜微创手术治疗高血压脑出血病人的手术效果及对病人神经功能的影响[J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(12):1029-1032.
- [6] 罗梅, 李清平, 康兰, 等. 微小 RNA-155 通过调控核糖核酸结合寡聚化结构域蛋白 1/核因子 κ B 信号通路加剧新生大鼠缺氧缺血性脑损伤[J]. *解剖学报*, 2020, 51(6):848-854.
- [7] ZHOU W, HUANG G, YE J, et al. Protective effect of miR-340-5p against brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting PDCD4[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(6):593-600.
- [8] 翁海滨. 血清凝溶胶蛋白、降钙素原、同型半胱氨酸、心肌肌钙蛋白 I 诊断多发性创伤严重程度和预后评估价值分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(12):1106-1110.
- [9] 孙昭胜. 高血压性脑出血[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2011.
- [10] OSPEL J M, BROWN S, KAPPELHOF M, et al. Comparing the prognostic impact of age and baseline national institutes of health stroke scale in acute stroke due to large vessel occlusion[J]. *Stroke*, 2021, 52(9):2839-2845.
- [11] CHICO-FERNANDEZ M, ABELARDO BAREA-MENDOZA J, SERVIA-GOIXART L, et al. Factors associated with death due to trauma in patients with a Glasgow Coma Scale score of 3 and bilateral fixed dilated pupils[J]. *Emergencias*, 2021, 33(2):121-127.
- [12] 彭娟, 崔莉红, 秦有智. 神经生长因子辅助治疗高血压性脑出血的效果及对水通道蛋白、氧化应激因子水平的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(2):182-185.
- [13] 江荣雷, 马世龙, 阿吉木·库尔班, 等. 超早期小骨窗开颅手术治疗高血压脑出血患者的效果及对血流动力学的影响[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(17):2444-2446.
- [14] 席卓娜, 乔亚红, 程方圆. miR-146a 和 miR-155 与慢性阻塞性肺疾病炎症表型的相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(1):78-81.
- [15] 王欣笛, 苏冠华. MicroRNA-155 在高血压发病机制和治疗中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(10):1040-1043.
- [16] 刘亚菲, 韩星伟, 李明浩, 等. 血清 miR-155 在高血压性脑出血患者中的表达及意义[J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(4):683-684.
- [17] 买买江·阿不力孜. microRNA-155 在急性脑出血患者血清中表达及其临床意义研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018.
- [18] 王帆, 肖文峰, 苟志勇. 高血压脑出血患者外周血 miR-155、miR-27a-3p 表达水平及其临床意义[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(3):187-191.
- [19] 曾芳, 黎运呈, 杨祥康, 等. 干扰 miR-21 靶向调控 PD-CD4、PTEN 和 TPM1 抑制肝癌细胞增殖和侵袭能力[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(19):2316-2320.
- [20] 韩昕, 白维君. 非小细胞肺癌组织 miR-155、PDCD4 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(25):61-64.
- [21] 沈加兵, 季宇腾, 周婷婷, 等. 程序性细胞死亡蛋白 4 在大鼠脑出血后血肿周围域的表达及作用[J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(3):383-388.
- [22] 梁丽英, 刘欢, 张永琴, 等. miR-21 靶向调控 PDCD4 在四逆汤减轻大鼠心肌细胞损伤中的意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(23):14-18.
- [23] 高倩, 王建宇, 孟伟建, 等. 急性脑梗死患者血清微小 RNA-145, 程序性细胞死亡因子 4 mRNA 水平变化及诊断价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(2):18-23.
- [24] 董雨, 张山, 武一平, 等. 血肿周围脑组织 miR-340-5p、PDCD4 表达水平与高血压性脑出血病人预后的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(6):422-425.
- [25] 张宛越, 王宗樾, 李跃鹤. 急性脑出血患者血清 GSN, No-go-A 水平动态变化的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(4):887-889.
- [26] 杨学丽, 王新兰, 丁小强. 凝溶胶蛋白、轴突生长抑制因子 A 与急性脑出血患者病情及预后的关系[J]. *现代医学*, 2019, 47(5):586-589.
- [27] 李爱华, 赵新春, 孟宪举. 急性脑出血患者血清 GSN, No-go-A 水平变化及临床意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(25):10-13.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-04-17)

(上接第 1669 页)

- [18] KIM E S, TARASSISHIN L, EISELE C, et al. Longitudinal changes in fecal calprotectin levels among pregnant women with and without inflammatory bowel disease and their babies[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4):1118-1130.
- [19] 赵义红, 王菲, 娄静. 小檗碱对腹泻型肠易激综合征大鼠肠屏障功能、炎症反应及 NF- κ B p65 的影响[J]. *华西药理学杂志*, 2019, 34(6):592-596.
- [20] 张宪波, 刘月皎, 陈云峰. 粪便钙卫蛋白在肠易激综合征和炎症性肠病鉴别诊断中的意义分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1):124-127.
- [21] 牛丽娜. 粪便钙卫蛋白, 降钙素原在溃疡性结肠炎及腹泻型肠易激综合征诊断中的临床意义[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2017.
- [22] JIANG X E, YANG S M, ZHOU X J, et al. Effects of mesalazine combined with bifid triple viable on intestinal flora, immunoglobulin and levels of cal, MMP-9, and MPO in feces of patients with ulcerative colitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2):935-942.

(收稿日期:2022-11-12 修回日期:2023-03-12)