

• 论 著 •

循环 miR-27a-3p 水平与新发皮质下小梗死严重程度
及短期神经功能预后的关系*

周婵娟¹, 龙发青², 王文菊¹, 赵仕玉¹

1. 海南省东方市人民医院神经内科, 海南东方 572600; 2. 海南医学院第二附属医院神经内科, 海南海口 570311

摘要:目的 探讨循环 microRNA(miRNA)-27a-3p 水平与新发皮质下小梗死(RSSI)严重程度及患者短期神经功能预后的相关性。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2021 年 6 月海南省东方市人民医院收治的 153 例 RSSI 患者作为 RSSI 组, 另外纳入头部磁共振成像(MRI)检查无异常的健康志愿者 150 例作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测循环 miR-27a-3p 表达水平。**结果** RSSI 组患者循环 miR-27a-3p 水平显著高于健康对照组($P<0.05$)。经 Spearman 秩相关系数和多元线性回归分析, RSSI 患者循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积、MRI 总负荷、白质高信号(WMH)、血管周围间隙增大(EPVS)呈正相关($P<0.05$)。RSSI 患者循环 miR-27a-3p 水平与发病 14 d 时美国国立卫生研究院卒中量表评分变化(Δ NIHSS)、NIHSS 改善率也呈正相关($P<0.05$), 而与基线 NIHSS 无相关性($P>0.05$)。**结论** 循环 miR-27a-3p 反映了 RSSI 的严重程度, 可作为短期神经功能预后的预测因子。在脑小血管病影像学特征上, 它可以反映 WMH 和 EPVS 的严重程度, 对脑血管疾病的诊断和治疗具有一定指导意义。

关键词:微小 RNA-27a-3p; 脑小血管病; 新发皮质下小梗死; 神经功能预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.011 **中图法分类号:**R742

文章编号:1673-4130(2023)18-2232-06 **文献标志码:**A

Relationship between circulating miR-27a-3p level and severity of recent small
subcortical infarction and short-term neurological outcome*

ZHOU Chanjuan¹, LONG Faqing², WANG Wenju¹, ZHAO Shiyu¹

1. Department of Neurology, Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan 572600, China;

2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical
University, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between circulating microRNA (miRNA)-27a-3p level and the severity of recent small subcortical infarction (RSSI) and short-term neurological outcome. **Methods** A total of 153 RSSI patients admitted to Dongfang People's Hospital from May 2018 to June 2021 were selected as the RSSI group, and another 150 healthy volunteers with no abnormalities in head magnetic resonance imaging (MRI) were included as the control group. The expression level of circulating miR-27a-3p was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results** The level of circulating miR-27a-3p in RSSI group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). Spearman rank correlation coefficient and multiple linear regression analysis showed that the level of circulating miR-27a-3p in RSSI patients was positively correlated with infarct volume, total MRI load, white matter hyperintensity (WMH) and enlarged perivascular space (EPVS, $P<0.05$). The level of circulating miR-27a-3p in RSSI patients was also positively correlated with the change of National Institute of Health Stroke Scale (Δ NIHSS) and NIHSS improvement rate at 14 days of onset ($P<0.05$), but had no correlation with baseline NIHSS ($P>0.05$). **Conclusion** Circulating miR-27a-3p reflects the severity of RSSI and could be used as a predictor of short-term neurological outcome. In terms of imaging characteristics of cerebral small vascular disease, it could reflect the severity of WMH and EPVS, which has certain guiding significance for the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases.

Key words: microRNA-27a-3p; cerebral small vascular disease; recent subcortical small infarction; neurological outcome

* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(818MS17)。
作者简介: 周婵娟, 女, 主治医师, 主要从事神经内科方向的研究。

脑小血管病(CSVD)是指影响大脑小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉的多种病理过程^[1]。CSVD 相关急性脑损伤的核心机制被认为是缺血,缺血通过小动脉狭窄或闭塞导致脑组织局灶性损伤,与结构或功能无关(如血管痉挛、自我调节受损或低血压)^[2]。新发皮质下小梗死(RSSI)是 CSVD 的关键颅脑磁共振成像(MRI)特征之一^[3]。CSVD 的发病机制复杂,有研究认为其可能与内皮功能障碍和血脑屏障破坏有关^[4]。微小 RNA(miRNA)是一类小的非编码单链 RNA(长度约为 19~24 个核苷酸),通过与信使转录本的互补区域结合来抑制翻译并调节其靶 mRNA 的降解^[5]。存在于生物体液中的 miRNA 高度稳定,可作为癌症、急性脑梗死和神经退行性疾病的可靠标志物^[6-10]。有研究显示,急性缺血性脑梗死患者血清外泌体中 miR-27a-3p 呈高表达,而且通过 miR-27a-3p/PPAR γ 轴加重脑部炎症,进而影响患者预后^[8]。miR-27a-3p 被认为是脑小血管内皮细胞磷酸二酯酶 3a(PDE3A)的新型调节剂^[11]。然而,miR-27a-3p 作为重要的血管生成 miRNA 是否影响 CSVD 的发病鲜见相关研究。基于实验室、影像学和临床评估之间的相关性,本研究旨在探讨循环 miR-27a-3p 与 RSSI 发病后 14 d 内短期预后之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为一项前瞻性研究,选取 2018 年 5 月至 2021 年 6 月海南省东方市人民医院神经内科收治的 RSSI 患者 153 例作为 RSSI 组,另选取同期体检健康者 150 例作为对照组。RSSI 被定义为由单一穿支动脉闭塞引起的新发深部小梗死,导致其供血区脑组织缺血性坏死。纳入标准:(1)年龄 ≤ 75 岁;(2)首次发病,发病时间 < 48 h;(3)RSSI 患者的 MRI 上表现出典型的脑梗死症状和体征,缺血性病灶 < 20 mm;(4)具有完整临床、实验室、影像学相关资料。排除标准:(1)颈动脉或颅内动脉狭窄 $> 50\%$,心源性卒中、既往心脑血管疾病;(2)合并严重肝或肾功能损伤及风湿免疫病和恶性肿瘤等炎症相关疾病。RSSI 组中男 89 例,女 64 例;平均年龄 (61.72 ± 11.19) 岁;对照组中男 77 例,女 73 例;平均年龄 (60.69 ± 11.86) 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究根据赫尔辛基宣言进行,并经海南省东方市人民医院伦理审查委员会批准,所有参与者均知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 一般临床资料收集 包括年龄、性别、生命体征(血压和脉搏)、病史(高血压和糖尿病)、个人病史[吸烟史(连续吸烟 1 年以上,吸烟 > 1 支/天)和饮酒史(连续饮酒 1 年以上,摄入酒精量 ≥ 100 g/d)]和基本实验室检查[葡萄糖(Glu)、三酰甘油、总胆固醇、低

密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、白细胞计数(WBC)和尿酸(UA)]。所有对照组均接受心电图(ECG)和脑成像检查[头部计算机断层扫描(CT)或 MRI],RSSI 患者接受脑部 MRI、颈动脉检查、脑血管检查[脑动脉 CT 成像(CTA)或脑动脉核磁成像(MRA)]、心脏超声、24 h 动态心电图和头部磁敏感加权成像(SWI)检查。此外,记录患者入院时(基线)和诊断后 14 d 时的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,并计算 Δ NIHSS(基线 NIHSS-14 d 时 NIHSS)和 NIHSS 改善率[(基线 NIHSS-14 d 时 NIHSS)/基线 NIHSS $\times 100\%$]。

1.2.2 CSVD 影像学特征 所有 RSSI 患者均使用 3.0T MRI 检查,采用 ABC/2 法计算脑梗死体积。分别评估 CSVD 影像学特征。血管源性腔隙定义为直径在 3~15 mm 的皮质下圆形或卵圆形充满液体的腔隙(信号类似于脑脊液),病灶与先前穿支小动脉区域发生的急性 RSSI 或出血相一致。脑血管周围间隙扩大(EPVS)定义为穿过灰质或白质的沿着血管典型走向的充满液体的间隙,并进一步进行 EPVS 分级^[12]:0、1、2、3、4 级(对应的数量分别为 0 个、 $> 0 \sim 10$ 个、 $> 10 \sim 20$ 个、 $> 20 \sim 40$ 个、 > 40 个)。血管源性脑白质高信号(WMH)定义为白质中大小不等的信号异常:T2 加权像(T2WI)上的高信号;WMH 分为脑室旁 WMH(PVWMH)和深部 WMH(DWMH),采用 Fazekas 量表进行分级^[13]。脑微出血(CMB)定义为 SWI 上显示低信号的小圆形病灶(直径 < 10 mm),分为脑叶 CMB 和深部 CMB。CSVD MRI 总负荷评分规则^[14]:存在腔隙、存在 CMB、EPVS 的数量 ≥ 11 个、Fazekas 分级 ≥ 2 ,每项评分为 1 分,共 4 分。

1.2.3 miR-27a-3p 检测 采集所有研究对象清晨(早晨 7~9 点)空腹静脉血样。按照 RNA 提取试剂盒(中国大连 Takara 生物技术有限公司)的说明书提取全血样本总 RNA,并检测其浓度。使用 Prime-Script miRNA cDNA 合成试剂盒(Takara)进行逆转录得到 cDNA。按照 SYBR Premix Ex Taq II (Takara)的说明,以 cDNA 为模板,应用 Applied Biosystems 7500 系统进行实时荧光定量 PCR,95 $^{\circ}\text{C}$ 持续 10 min,45 次循环(95 $^{\circ}\text{C}$ 持续 10 min,60 $^{\circ}\text{C}$ 持续 1 min)。对每个样品进行重复分析。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-27a-3p 相对表达水平。引物如下:miR-27a-3p 的正向引物为 5'-TTCACAGTGGCTA-AGTTCCGC-3'、反向引物为 5'-AGGG CTTAGCT-GCTTGTGAGCA-3';U6 的正向引物为 5'-CGCT-TCGGCAGCACATATACTAA-3'、反向引物为 5'-TATGGAACGCTTCACGAATTTGC-3'。

1.3 统计学处理 使用 SPSS26.0 软件进行数据处

理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关系数法分析相关性。采用多元线性回归模型分析循环 miR-27a-3p 表达与其他指

标的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料比较 此外,RSSI 组有高血压病史、吸烟史的比例及 WBC、循环 miR-27a-3p 水平显著高于对照组($P < 0.05$),TC、LDL、HDL 水平低于对照组($P < 0.05$),而两组其他资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 临床资料比较[M(P ₂₅ ,P ₇₅)或 n(%)或 $\bar{x} \pm s$]				
指标	对照组(n=150)	RSSI 组(n=153)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	60.69±11.86	61.72±11.19	0.778	0.437
男性	77(50.6)	89(57.4)	1.429	0.232
高血压病史	67(44.6)	106(69.2)	18.73	<0.001
糖尿病史	24(16.0)	42(27.4)	5.829	0.016
吸烟史	20(13.3)	55(35.9)	20.80	<0.001
饮酒史	29(19.3)	39(25.4)	1.650	0.199
TG(mmol/L)	1.33(0.97,1.80)	1.31(0.92,1.68)	-0.893	0.372
TC(mmol/L)	4.75(4.10,5.41)	4.15(3.59,5.00)	-4.527	<0.001
HDL(mmol/L)	1.32(1.16,1.48)	1.15(1.01,1.33)	-5.208	<0.001
LDL(mmol/L)	2.79(2.24,3.17)	2.54(2.13,3.08)	-2.103	0.035
Glu(mmol/L)	5.22(4.77,6.13)	5.18(4.63,6.67)	-0.818	0.413
UA(mmol/L)	314.00(269.50,359.50)	295.10(249.00,350.45)	-1.622	0.105
WBC($\times 10^9/L$)	5.70(4.48,6.64)	6.22(5.25,7.36)	-3.385	0.001
循环 miR-27a-3p 水平	0.80(0.44,1.39)	1.13(0.56,2.57)	-4.043	<0.001

2.2 循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积的相关性 经 Spearman 秩相关系数分析,RSSI 患者循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积呈正相关($r = 0.357, P < 0.001$),进一步校正年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、TG、TC、HDL、LDL、Glu 等混杂参数后,经多元线性回归分析,循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积仍呈正相关($\beta = 0.410, 95\%CI: 0.197 \sim 0.624, P < 0.001$)。

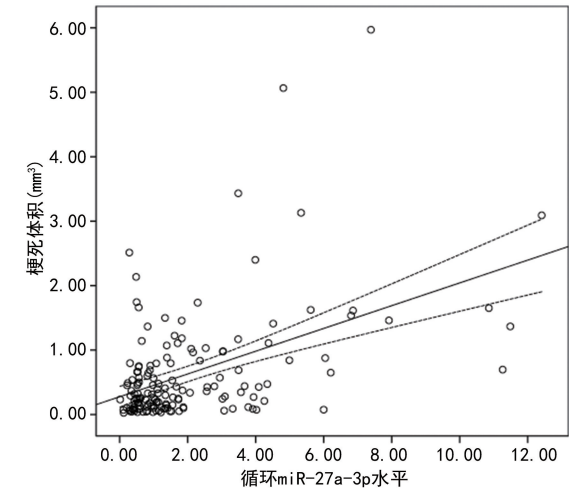


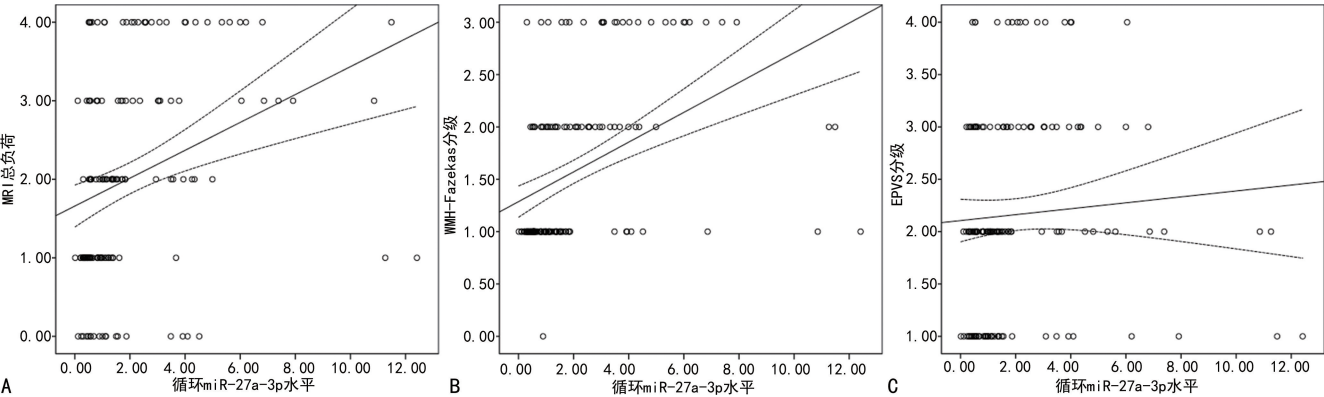
图 1 循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积的相关性

2.3 循环 miR-27a-3p 水平与 MRI 总负荷特征之间的相关性 CSVD MRI 总负荷特征中,循环 miR-27a-3p 水平与 WMH-Fazekas 分级和 EPVS 分级有关($P < 0.05$)。见表 2。经 Spearman 秩相关系数分析,RSSI 患者循环 miR-27a-3p 水平与 MRI 总负荷($r = 0.415, P < 0.001$)、WMH-Fazekas 分级($r = 0.546, P < 0.001$)、EPVS 分级($r = 0.207, P = 0.010$)呈正相关,见图 2。进一步校正年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、TG、TC、HDL、LDL、Glu 等混杂参数后,经多元线性回归分析,循环 miR-27a-3p 水平与 MRI 总负荷($\beta = 0.224, 95\%CI: 0.136 \sim 0.313, P < 0.001$)、WMH-Fazekas 分级($\beta = 0.166, 95\%CI: 0.115 \sim 0.217, P < 0.001$)、EPVS 分级($\beta = 1.101, 95\%CI: 0.225 \sim 1.976, P = 0.014$)仍呈正相关。

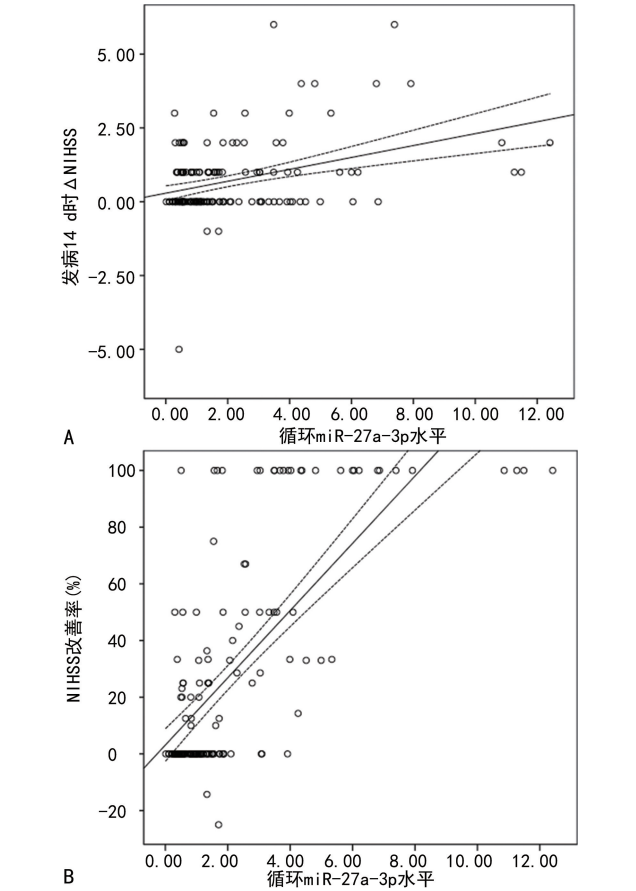
2.4 循环 miR-27a-3p 水平与短期神经功能预后的相关性 RSSI 患者基线时、14 d 时的 NIHSS 和 14 d 时 Δ NIHSS 分别为 2.00(1.00,5.00)、2.00(0.00,4.00)、0.00(0.00,1.00)分,NIHSS 改善率为 0.00%(0.00%,0.50%)。经 Spearman 秩相关系数分析,RSSI 患者循环 miR-27a-3p 水平与 Δ NIHSS($r = 0.370, P < 0.001$)、NIHSS 改善率($r = 0.644, P < 0.001$)呈正相关,而与基线 NIHSS 无相关性($P =$

0.446), 见图 3。进一步校正年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、TG、TC、HDL、LDL、Glu 等混杂参数后, 经多元线性回归分析, 循环 miR-27a-3p

水平与 Δ NIHSS($\beta=0.209, 95\%CI:0.120\sim0.298, P<0.001$)、NIHSS 改善率($\beta=0.137, 95\%CI:0.099\sim0.175, P<0.001$)仍呈正相关。



注: A、B、C 分别为 MRI 总负荷、WMH-Fazekas 分级、EPVS 分级之间的相关性散点图。
图 2 循环 miR-27a-3p 水平与 MRI 总负荷特征之间的相关性



注: A、B 分别为循环 miR-27a-3p 水平与发病 14 d 时 Δ NIHSS 和 NIHSS 改善率的相关性散点图。

图 3 循环 miR-27a-3p 水平与 NIHSS 评分的相关性

表 2 不同 MRI 总负荷特征患者的循环 miR-27a-3p 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	n	循环 miR-27a-3p 水平	Z	P
WMH-Fazekas 分级			47.157	<0.001
0	3	0.35(0.33, 0.62)		
1	86	1.38(0.92, 1.61)		

续表 2 不同 MRI 总负荷特征患者的循环 miR-27a-3p 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	n	循环 miR-27a-3p 水平	Z	P
2	39	2.10(1.58, 2.80)		
3	25	3.03(2.38, 4.54)		
EPVS 分级			10.488	0.015
1	43	0.65(0.50, 1.39)		
2	57	1.05(0.83, 1.61)		
3	38	1.71(0.53, 3.03)		
4	15	2.16(1.33, 3.78)		
腔隙			-0.034	0.973
有	99	1.34(0.59, 2.62)		
无	54	1.14(0.52, 3.59)		
CMB			-0.180	0.857
有	56	1.11(0.55, 2.73)		
无	97	1.29(0.56, 3.01)		

3 讨 论

本研究结果发现, RSSI 组的循环 miR-27a-3p 水平显著高于对照组, 循环 miR-27a-3p 水平与梗死体积、MRI 总负荷、WMH、EPVS 及 14 d 时 Δ NIHSS、NIHSS 改善率均呈正相关, 且校正混杂参数后, 循环 miR-27a-3p 水平与上述指标仍呈正相关, 提示循环 miR-27a-3p 高表达与 RSSI 严重程度和患者短期神经功能预后密切相关, 这可能为临床指导 CSVD 治疗提供一定的经验。

目前有研究认为, 内皮功能障碍和血脑屏障破坏与 CSVD 的发病机制有关^[4]。在炎症的作用下, 内皮损伤导致血脑屏障破坏、白质病变、神经元变性和死亡^[15]。有研究表明, miRNA 在生理和病理条件下可

作为血脑屏障功能的多功能调节剂^[7],在神经退行性疾病和神经炎症性疾病等许多脑部病变中都证明了血脑屏障相关 miRNA 的作用^[7,16]。XI 等^[17]发现,miR-27a-3p 可以对抗创伤性脑损伤后的神经元死亡和血脑屏障通透性和自噬激活。本研究发现,循环 miR-27a-3p 水平在 RSSI 患者中显著升高,且与脑梗死体积和 MRI 总负荷特征呈显著正相关,提示循环 miR-27a-3p 可能在 CSVD 发病机制中发挥重要作用。

已有研究证实,miRNA 可以通过靶向特定的信使 RNA 来调节脑缺血性损伤^[16,18]。YE 等^[8]报道 miR-27a-3p 通过靶向 PPAR γ 加重急性脑梗死患者的脑损伤和炎症。YASMEEN 等^[11]证明,miR-27a-3p 可靶向脑微血管内皮细胞中 PDE3A 蛋白,参与免疫调节、内皮完整性和神经发生。HARATI 等^[7]证明,miR-27a-3p 通过靶向 GSK3 β 基因并激活 Wnt/ β -catenin 信号传导,是脑内皮关键紧密连接蛋白的正调节因子,可在以屏障功能受损为特征的神经系统疾病中保持脑内皮完整性。XI 等^[17]发现,miR-27a-3p 通过靶向内皮水通道蛋白 11 防止血脑屏障破坏和脑损伤。上述研究证明了 miR-27a-3p 表达与人类脑血管疾病之间的关联,这些结果表明 miR-27a-3p 可能通过不同的信号通路调节内皮功能、血脑屏障和相关炎症反应,参与 CSVD 进展。在本研究中,较高的循环 miR-27a-3p 水平预示着更高的 MRI 总负荷评分及 WMH 和 EPVS 的严重程度。笔者推测循环 miR-27a-3p 参与了大脑炎症反应,导致与慢性和持续性炎症反应相关的 WMH 和 EPVS 发生^[19],进而影响 MRI 总负荷。然而,笔者没有发现深部或脑叶 CMB 及腔隙与循环 miR-27a-3p 之间存在相关性,可能是由于 CMB 与高血压或淀粉样变性有关,但无法反映大脑持续的炎症反应^[20];而腔隙通常被认为是由其他病变转化而来的,发病机制复杂,缺乏证据支持。

此外,笔者还发现 miR-27a-3p 的表达水平与患者 14 d 时 Δ NIHSS、NIHSS 改善率呈正相关。既往研究表明,miR-27a-3p 可靶向神经元中的促凋亡蛋白,可能对减少神经元细胞死亡至关重要^[11]。ZHANG 等^[21]研究提示,miR-27a-3p 可通过靶向卵白抑素样蛋白 1(FSTL1)改善的氧-葡萄糖剥夺/再灌注诱导的神经细胞损伤。同时,以往的研究已经表明,细胞外糖蛋白 FSTL1 与心血管疾病和炎症性疾病有关,可加速神经元凋亡,并可能具有治疗缺血性卒中的潜力^[22-23]。此外,YE 等^[8]报道,miR-27-3p 可以靶向 PPAR γ ,并影响小胶质细胞的激活。激活的 PPAR γ 可以减少神经元死亡,具有神经保护作用,有助于缓解神经炎症^[24]。而小胶质细胞被认为是大脑中不可缺少的免疫细胞,激活时可提示脑神经炎

症^[25]。上述研究和本研究均提示 miR-27a-3p 可能通过介导各种信号通路参与神经系统的修复过程,从而改善卒中预后。总之,循环 miR-27a-3p 水平反映了 RSSI 患者短期预后情况,其水平升高与短期神经功能修复良好相关,可为临床治疗提供一定参考。

综上所述,循环 miR-27a-3p 反映了 RSSI 的严重程度,有望作为短期神经功能预后的预测因子。在 CSVD 的影像学特征上,循环 miR-27a-3p 可以反映 WMH 和 EPVS 的严重程度,对脑血管疾病的诊断和治疗具有一定的指导意义。但本研究存在一定局限性,如纳入病例数较少、排除标准为颈动脉或颅内动脉狭窄 $>50\%$,可能未充分排除颈动脉斑块高负荷患者,而且循环 miR-27a-3p 在 CSVD 中的潜在机制尚不明确,未来仍需要更多的临床研究和动态观察来进一步证实其在 RSSI 中的临床应用价值。

参考文献

- [1] 李芳菲,裴禹淞,徐志华,等. 脑小血管病的 MRI 研究与临床价值[J]. 国际医学放射学杂志,2020,43(6):659-663.
- [2] 黄莹,苏晓琳,王倩,等. 脑小血管病患者运动功能及影像特征与运动诱发电位的相关性研究[J]. 中国卒中杂志,2020,15(5):490-496.
- [3] 崔明恩,王丽娟,刘荧,等. 近期皮质下小梗死患者的磁敏感血管征与脑小血管病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2022,24(4):347-350.
- [4] ZHAO W, SUN W, LI S, et al. Exosomal miRNA-223-3p as potential biomarkers in patients with cerebral small vessel disease cognitive impairment[J]. Ann Transl Med, 2021,9(24):1781-1791.
- [5] 黄怡颖,张健. miRNA-17-5p、miRNA-103-3p 及 miRNA-144-3p 在急性缺血性脑卒中的表达及诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(9):1105-1108.
- [6] 杜歆玥,杨慧龄. 循环 miRNA 作为肺癌诊断和预后无创标志物的研究进展[J]. 中国医药导报,2020,17(14):31-34.
- [7] HARATI R, HAMMAD S, TLILI A, et al. miR-27a-3p regulates expression of intercellular junctions at the brain endothelium and controls the endothelial barrier permeability[J]. PLoS One, 2022,17(1):e0262152.
- [8] YE Z, HU J, XU H, et al. Serum exosomal microRNA-27-3p aggravates cerebral injury and inflammation in patients with acute cerebral infarction by targeting PPAR γ [J]. Inflammation, 2021,44(3):1035-1048.
- [9] 孙乔慧,朱友明,何家才. miR-27a-3p 家族负向调控 SCC-3 细胞中 ACLY 的表达[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(11):1739-1744.
- [10] FAZELI S, MOTOVALI-BASHI M, PEYMANI M, et al. A compound downregulation of SRRM2 and miR-27a-

3p with upregulation of miR-27b-3p in PBMCs of Parkinson's patients is associated with the early stage onset of disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11):e0240855.

[11] YASMEEN S, KAUR S, MIRZA A H, et al. miRNA-27a-3p and miRNA-222-3p as novel modulators of phosphodiesterase 3a (PDE3A) in cerebral microvascular endothelial cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8):5304-5314.

[12] 张晗. 扩大的血管周围间隙临床意义的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(6):684-688.

[13] 马丽芳, 王丽娟, 陈飞, 等. 脑小血管病影像总负荷与急性脑梗死静脉溶栓远期预后的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(1):18-22.

[14] 李土明, 吴滢, 钟萍, 等. 脑小血管病总体负担与急性大动脉粥样硬化性脑梗死认知功能障碍的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(15):1306-1311.

[15] WALLER R, NARRAMORE R, SIMPSON J E, et al. Heterogeneity of cellular inflammatory responses in ageing white matter and relationship to Alzheimer's and small vessel disease pathologies[J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(3):e12928.

[16] BAO J, ZHOU S, PAN S, et al. Molecular mechanism exploration of ischemic stroke by integrating mRNA and miRNA expression profiles[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(4):559-568.

[17] XI T, JIN F, ZHU Y, et al. miR-27a-3p protects against blood-brain barrier disruption and brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting endothelial aquaporin-11[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(52):20041-20050.

[18] TIAN Y S, ZHONG D, LIU Q Q, et al. Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways[J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(3):977-988.

[19] BLANCO P J, MÜLLER L O, SPENCE J D. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(3):108-117.

[20] SHUAIB A, AKHTAR N, KAMRAN S, et al. Management of cerebral microbleeds in clinical practice [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(5):449-457.

[21] ZHANG Z, HE J, WANG B. Circular RNA circ_HECTD1 regulates cell injury after cerebral infarction by miR-27a-3p/FSTL1 axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(9):914-926.

[22] SEKI M, POWERS JC, MARUYAMA S, et al. Acute and chronic increases of circulating FSTL1 normalize energy substrate metabolism in pacing-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(1):e004486.

[23] LIU Y P, JU M L, YU F Q. Clinical significance of FSTL1, Bax, Bcl-2 in acute cerebral infarction and its relationship with hemorrhagic transformation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(16):8447-8457.

[24] CASTRO L V G, GONÇALVES C F, SILVA A R. Polarization of microglia and its therapeutic potential in sepsis [J]. *Intern J Mol Sci*, 2022, 23(9):4925-4937.

[25] VOET S, PRINZ M, VAN LOO G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2):112-123.

(收稿日期:2023-02-09 修回日期:2023-06-14)

(上接第 2231 页)

[8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4):377-387.

[9] 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年血标本病原菌耐药性变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2):124-133.

[10] 段瑶, 马序竹, 林金兰, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15):1584-1587.

[11] 肖晓, 杭修兵, 王梦, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药性、临床感染特征及 mcr 基因分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(1):31-36.

[12] 胡仁静, 严子禾, 韩志君, 等. 感染碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌患者全因死亡的 Meta 分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(12):1567-1572.

[13] 刘晓翠, 元小冬, 许亚茹, 等. NICU 患者肺炎克雷伯菌感染的环境传播与定植状态研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(21):4820-4823.

[14] 刘宇阳, 陈茶, 黄彬. 铜绿假单胞菌青霉烯类抗生素耐药性耐药的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(8):763-768.

[15] 阙凤霞, 钟海明, 蔡光, 等. ICU 环境分离肺炎克雷伯菌分子分型及耐药性分析[J]. *预防医学*, 2020, 32(4):388-391.

[16] ZENG L, WANG S, LIN M, et al. Evaluation of time to positivity for blood culture combined with immature granulocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and CRP in identifying bloodstream coagulase-negative Staphylococci infection in pediatric patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11):e23473.

[17] 汪明月, 童翠玲. 血管内导管相关性血流感染的危险因素研究进展[J]. *临床护理杂志*, 2019, 18(1):60-64.

(收稿日期:2023-02-09 修回日期:2023-07-03)