

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.003

急性脑梗死患者血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平及其临床意义*

孙凤琴, 郭艳吉, 黄 微

云南省第三人民医院神经内科, 云南昆明 650011

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清微小核糖核酸-106a-5p(miR-106a-5p)、神经损伤诱导蛋白 1(NINJ1)、冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)的水平及其临床意义。方法 选择 2022 年 1 月至 2023 年 6 月该院神经内科收治的 151 例 ACI 患者作为 ACI 组,另选择同期 65 例体检健康者作为对照组,根据静脉溶栓后 90 d 预后情况将 ACI 患者分为预后不良组和预后良好组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-106a-5p 水平,通过酶联免疫吸附试验检测 NINJ1、CIRP 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平对 ACI 患者预后的预测价值。结果 与对照组比较,ACI 组血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访 90 d,151 例 ACI 患者预后不良发生率为 35.10%。与预后良好组比较,预后不良组年龄明显增大,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。年龄增加、NIHSS 评分升高和血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平升高均为 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积为 0.937,大于血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平单独检测预测的 0.777、0.773、0.778($P < 0.05$)。结论 ACI 患者血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平升高是预后不良的独立危险因素,血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测对 ACI 患者预后不良有较高的预测价值。

关键词:急性脑梗死; 微小核糖核酸-106a-5p; 神经损伤诱导蛋白 1; 冷诱导 RNA 结合蛋白; 预后
中图分类号:R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)10-1354-07

Clinical significance and levels of serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP expression in patients with acute cerebral infarction*

SUN Fengqin, GUO Yanji, HUANG Wei

Department of Neurology, the Third People's Hospital of Yunnan Province,
Kunming, Yunnan 650011, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum micro ribonucleic acid-106a-5p (miR-106a-5p), nerve injury-induced protein 1 (NINJ1) and cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 151 ACI patients admitted to the Department of Neurology of the Third People's Hospital of Yunnan Province from January 2022 to June 2023 were selected as the ACI group, and 65 healthy people in the same period were selected as the control group. According to the prognosis of 90 days after intravenous thrombolysis, ACI patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction was used to detect the level of serum miR-106a-5p, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of NINJ1 and CIRP. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of ACI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP levels for the prognosis of ACI patients. **Results** Compared with the control group, the ACI group had significantly increased serum levels of miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP ($P < 0.05$). After 90 days of follow-up, the incidence rate of poor prognosis in 151 ACI patients was 35.10%. Compared with the good prognosis group, the age, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and levels of serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP in the poor prognosis group increased significantly ($P < 0.05$). Increased age, NIHSS score and levels of miR-106a-5p, NINJ1, CIRP were independent risk factors for

* 基金项目:云南省卫生健康委员会科研课题(2020J047)。

作者简介:孙凤琴,女,主治医师,主要从事脑血管病、痴呆等方向的研究。

poor prognosis in ACI patients ($P<0.05$). The area under the curve of serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP levels combined to predict poor prognosis of ACI patients was 0.937, which was larger than 0.777, 0.773 and 0.778 predicted by serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP levels alone ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP levels are independent risk factors for poor prognosis in ACI patients, and the combination of serum miR-106a-5p, NINJ1 and CIRP levels has a high predictive value for poor prognosis in ACI patients.

Key words: acute cerebral infarction; micro ribonucleic acid-106a-5p; nerve injury-induced protein 1; cold-induced RNA-binding protein; prognosis

急性脑梗死(ACI)是常见的脑血管疾病,有调查统计显示,中国 ACI 发病率从 2010 年的 129/100 000 上升至 2019 年的 145/100 000,5 年内全因病死率为 16%,是我国心血管疾病死亡的第 3 大病因^[1-2]。静脉溶栓是目前时间窗内(<4.5 h)ACI 最有效的治疗手段,但随着采取静脉溶栓治疗的患者增加,静脉溶栓后预后不良也越来越常见^[3],故及时预测 ACI 患者静脉溶栓后的预后非常重要。研究表明,动脉粥样硬化(AS)是 ACI 发生、发展的病理基础,涉及炎症反应、氧化应激等机制,AS 及炎症反应会导致静脉溶栓后血管再次狭窄和神经损伤,降低静脉溶栓效果^[4]。微小核糖核酸(miRNA)-106a-5p 是一种高度保守 miRNA,参与调控炎症反应、氧化应激过程^[5]。研究报告,miR-106a-5p 在 AS 组织中表达上调^[6]。神经损伤诱导蛋白 1(NINJ1)是一种黏附分子,能通过激活多条信号通路促进炎症发生、发展^[7]。有学者通过机器学习算法发现,NINJ1 基因是 AS 斑块进展相关基因^[8]。冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)是一种核质穿梭蛋白,可作为促炎介质介导炎症信号通路激活,进而促进炎症发生、发展^[9]。既往研究结果显示,大脑中动脉闭塞大鼠缺血组织中 CIRP 表达上调^[10]。但关于 ACI 患者中血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 表达的临床意义尚不清楚,本研究分析了 ACI 患者血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平,及其与患者预后的关系,以期改善 ACI 患者预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2023 年 6 月本院神经内科收治的 151 例 ACI 患者作为 ACI 组,其中男 81 例,女 70 例;年龄 36~78 岁,平均(56.97±8.94)岁;梗死部位:顶枕叶 11 例,基底节部位 31 例,脑干/小脑 18 例,多发新发梗死灶 17 例,额叶 18 例,丘脑 23 例,尾状核头部 13 例,颞叶 20 例;急性脑卒中治疗低分子肝素试验(TOAST)分型:小动脉闭塞型 17 例,大动脉闭塞型 47 例,心源性栓塞型 47 例,其他原因型 7 例,不明原因型 33 例。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)初次发病;(3)ACI 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[11]中的相关诊断标准;(4)临床资料完整;(5)接受阿替普酶静脉溶栓治疗;(6)发病至入院时间<4.5 h。排除标准:(1)有静脉溶栓禁忌证(脑出血/出血倾向、严重凝血障碍等);

(2)合并恶性肿瘤;(3)有脑血管疾病史(脑出血、颅脑损伤)、颅内感染、颅脑手术史、神经系统疾病(癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病);(4)自身免疫性疾病;(5)接受或联合血管内介入治疗;(6)严重心、肝、肾等重要脏器功能损伤;(7)既往有静脉溶栓或血管内治疗史。另选择同期 65 例体检健康者作为对照组,其中男 35 例,女 30 例;年龄 31~77 岁,平均(56.35±8.67)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究充分了解,并自愿签署知情同意书;本研究经本院医学伦理委员会批准(批准号:E2021047)。

1.2 仪器与试剂 梯度聚合酶链反应仪(型号:DLAB TC1000-G)由大龙兴创实验仪器(北京)股份公司提供;TRIzol 试剂(编号:19201ES60)由翌圣生物科技(上海)股份有限公司提供;Takara 反转录试剂(编号:RR037A)由武汉科昊佳生物科技有限公司提供;SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒(编号:RR820A)由上海善然生物科技有限公司提供;NINJ1、CIRP 酶联免疫吸附试验试剂盒(编号:CSB-EL015808HU、CSB-EL005440HU)由武汉益普生物科技有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平检测 采集 ACI 患者入院时及对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,离心 10 min(离心力 1 500×g,离心半径 15 cm),取上层血清保存于两支试剂管中。取一份血清标本,采用 TRIzol 试剂提取总 RNA, Takara 反转录试剂反转录为互补 DNA。参考 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒说明书,以互补 DNA 为模板,以 U6 为内参,使用梯度聚合酶链反应仪进行实时荧光定量聚合酶链反应。血清 miR-106a-5p 水平采用 2^{-ΔΔCt} 计算。引物设计合成由武汉天一华煜基因科技有限公司完成,miR-106a-5p 正向引物为 5'-CACAGAGT-GTCGAGAGTGATTTC-3',反向引物为 5'-CCTG-TAGTACGGGTATGTTGAGC-3';U6 正向引物为 5'-CGCTTCGCGCAGCACATATACTAAAATTG-GAAC-3',反向引物为 5'-GCTTCACGAATTT-GCGTGTCATCCTTGC-3'。反应体系:互补 DNA 2.0 μL,SYBR Green 染料 12.5 μL,正反向引物各 1.5 μL,无酶无菌水 7.5 μL。反应条件:95℃ 10 min 1 次,97℃ 10 s、60℃ 10 s、70℃ 30 s 40 次。取另一份血清

标本,采用酶联免疫吸附试验检测 NINJ1、CIRP 水平。

1.3.2 资料收集 收集 ACI 患者血管危险因素(吸烟史、饮酒史、合并冠心病、合并心房颤动、合并高脂血症、合并高血压、合并糖尿病)、溶栓前治疗药物(单联抗血小板聚集药物、双联抗血小板聚集药物、抗凝药物、他汀类药物)、基线血压、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[11](总分 0~42 分,得分越高表示神经缺损程度越严重)、发病至溶栓时间、实验室指标(血脂 4 项、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、血尿酸、血肌酐)等资料。

1.3.3 随访和预后分组 静脉溶栓后,对 ACI 患者随访(门诊、电话、互联网等方式)90 d 后,进行改良 Rankin 量表评分^[11];完全无症状为 0 分,有症状但无明显功能障碍为 1 分,轻度残疾为 2 分,中度残疾为 3 分,中重度残疾为 4 分,重度残疾为 5 分,死亡为 6 分。根据改良 Rankin 量表评分将患者分为预后不良组(≥ 3 分)和预后良好组(< 3 分)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,呈偏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;采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水

平对 ACI 患者预后的预测价值,采用 Delong 检验比较血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平单独与联合预测 ACI 患者预后的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 组与对照组血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平比较 ACI 组血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ACI 组与对照组血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-106a-5p	NINJ1 (ng/mL)	CIRP (pg/mL)
ACI 组	151	1.34±0.37	139.53±38.60	278.40±57.15
对照组	65	0.88±0.22	97.29±26.10	223.53±29.48
<i>t</i>		11.202	9.364	9.274
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 预后不良组与预后良好组各项临床资料比较 151 例 ACI 患者静脉溶栓 90 d 后,有 53 例患者出现预后不良,预后不良发生率为 35.10%(53/151)。预后不良组年龄大于预后良好组,NIHSS 评分及血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组其余临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 预后不良组与预后良好组各项临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	血管危险因素			
		男	女		有吸烟史	有饮酒史	合并冠心病	合并心房颤动
预后不良组	53	30(56.60)	23(43.40)	61.19±9.10	20(37.74)	15(28.30)	11(20.75)	14(26.42)
预后良好组	98	51(52.04)	47(47.96)	54.69±8.01	29(29.59)	23(23.47)	20(20.41)	14(14.29)
$\chi^2/t/U$		0.288		4.532	1.041	0.427	0.003	3.350
<i>P</i>		0.592		<0.001	0.308	0.514	0.960	0.067

组别	<i>n</i>	血管危险因素			TOAST 分型				
		合并高脂血症	合并高血压	合并糖尿病	小动脉闭塞型	大动脉闭塞型	心源性栓塞型	其他原因型	不明原因型
预后不良组	53	9(16.98)	39(73.58)	26(49.06)	5(9.43)	12(22.64)	20(37.74)	2(3.77)	14(26.42)
预后良好组	98	11(11.22)	63(64.29)	47(47.96)	12(12.24)	35(35.71)	27(27.55)	5(5.10)	19(19.39)
$\chi^2/t/U$		0.992	1.357	0.017			4.185		
<i>P</i>		0.319	0.244	0.898			0.382		

组别	<i>n</i>	梗死部位							
		顶枕叶	基底节部位	脑干/小脑	多发新发 梗死灶	额叶	丘脑	尾状核头部	颞叶
预后不良组	53	6(11.32)	12(22.64)	6(11.32)	6(11.32)	6(11.32)	8(15.09)	2(3.77)	7(13.21)
预后良好组	98	5(5.10)	19(19.39)	12(12.24)	11(11.22)	12(12.24)	15(15.31)	11(11.22)	13(13.27)
$\chi^2/t/U$						4.272			
<i>P</i>						0.748			

续表 2 预后不良组与预后良好组各项临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	溶栓前治疗药物				基线血压(mmHg)		NIHSS 评分 (分)	发病至 溶栓时间 (h)
		单联抗血小板 聚集药物	双联抗血小板 聚集药物	抗凝 药物	他汀类 药物	收缩压	舒张压		
预后不良组	53	7(13.21)	1(1.89)	2(3.77)	7(13.21)	148.08±12.41	94.72±9.55	11.00(8.00,13.00)	3.29±0.89
预后良好组	98	9(9.18)	9(9.18)	4(4.08)	14(14.29)	145.00±12.81	91.08±12.49	7.00(5.75,9.00)	3.22±0.46
$\chi^2/t/U$		0.588	1.899	0.000	0.033	1.424	1.846	5.749	0.598
<i>P</i>		0.443	0.168	0.995	0.855	0.157	0.067	<0.001	0.552

实验室指标

组别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)
预后不良组	53	4.92±1.04	1.85±0.70	1.22±0.12	2.99±0.58	5.72±0.48	1.85(0.69,2.86)	220.84±38.27
预后良好组	98	4.59±0.98	1.68±0.23	1.28±0.30	2.79±0.77	5.34±1.99	2.13(1.35,2.70)	237.28±91.64
$\chi^2/t/U$		1.930	1.711	−1.726	1.805	1.814	−1.074	−1.545
<i>P</i>		0.055	0.092	0.087	0.073	0.072	0.283	0.125

实验室指标

组别	<i>n</i>	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	血尿酸 (μmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	miR-106a-5p	NINJ1 (ng/mL)	CIRP (pg/mL)
预后不良组	53	8.36±3.06	140.13±12.92	326.22±57.50	81.60±18.21	1.58±0.34	164.16±31.78	315.59±47.47
预后良好组	98	7.53±1.77	141.86±18.87	306.11±69.71	78.02±19.52	1.21±0.32	126.21±35.37	258.29±51.75
$\chi^2/t/U$		1.825	−0.667	1.795	1.102	6.583	6.516	6.682
<i>P</i>		0.072	0.506	0.075	0.272	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 ACI 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,表 2 中差异有统计学意义的因素(年龄、NIHSS 评分、miR-106a-5p、NINJ1、CIRP,连续变量均原值录入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄增加、NIHSS 评分升高和 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平升高为 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平对 ACI 患者预后的预测价值 以多因素 Logistic 回归拟合血

清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测的预测概率 $[Ln(P/1-P)=-17.707+0.058\times X_{\text{miR-106a-5p}}+0.025\times X_{\text{NINJ1}}+0.016\times X_{\text{CIRP}}]$ 。以 ACI 预后良好患者为对照,绘制血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平单独与联合检测预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测预测 ACI 患者预后不良的 AUC 为 0.937,大于血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平单独检测预测的 0.777、0.773、0.778($Z=4.358、4.640、4.679,P<0.001$)。见表 4、图 1。

表 3 ACI 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
年龄	0.065	0.029	4.838	0.028	1.067	1.007~1.130
NIHSS 评分	0.295	0.125	5.572	0.018	1.343	1.051~1.716
miR-106a-5p 水平	0.058	0.024	5.796	0.016	1.060	1.011~1.111
NINJ1 水平	0.025	0.011	4.955	0.026	1.025	1.003~1.049
CIRP 水平	0.016	0.007	5.640	0.018	1.016	1.003~1.030
常量	−17.707	3.685	23.089	<0.001	—	—

注:—为无数据。

表 4 血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平对 ACI 患者预后的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
miR-106a-5p	0.777	0.703~0.841	<0.001	1.43	66.04	78.57	0.446
NINJ1	0.773	0.698~0.837	<0.001	116.21 ng/mL	100.00	39.80	0.398

续表 4 血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平对 ACI 患者预后的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
CIRP	0.778	0.703~0.841	<0.001	243.27 pg/mL	94.34	45.92	0.403
3 项联合	0.937	0.886~0.970	<0.001	—	90.57	83.67	0.742

注：—为无数据。

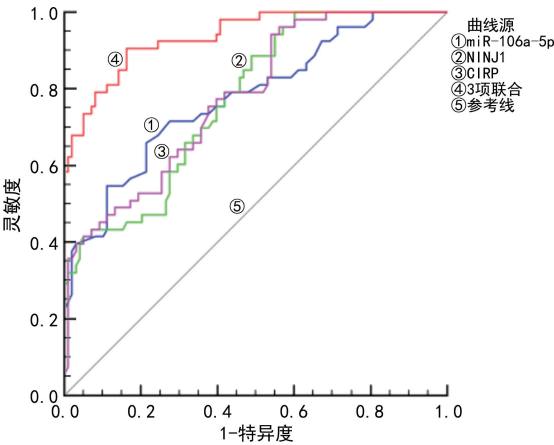


图 1 血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

ACI 是临床常见的一种急性脑血管疾病, 主要因颅内动脉 AS 斑块破裂和血栓形成, 引起局部脑组织供血中断而导致脑组织缺血、缺氧后软化或坏死, 并伴有相应神经功能缺损症状, 静脉溶栓虽然能及时溶解血管内堵塞血栓, 再通血管, 重建血液循环, 挽救缺血半暗带和濒死脑细胞, 改善神经功能缺损症状^[11], 但并非所有 ACI 患者均能从静脉溶栓中获益, 加之脑缺血再灌注损伤、血脑屏障损伤及静脉溶栓引起的凝血功能破坏等, 导致部分患者在静脉溶栓后发生神经功能再次恶化或持续/再次闭塞, 降低患者预后效果^[12-13]。本研究 ACI 患者预后不良发生率为 35.10%, 与国内其他研究报道结果相近^[14]。早期、准确地预测 ACI 患者溶栓后预后, 对指导临床采取正确的防治措施和降低残疾率、病死率意义重大。

炎症反应和氧化应激是 ACI 发生、发展的重要机制, 炎症反应和氧化应激能通过血管内皮障碍、血脂紊乱等诱导 AS 斑块和血栓形成, 促进 ACI 发生, ACI 发生后的炎症反应和氧化应激又能加剧神经系统损伤而影响预后^[4,15]。miRNA 作为新型表观遗传调控因子, 能结合特定信使 RNA 导致 mRNA 降解或抑制其翻译, 进而参与 ACI 发生、发展^[16]。miR-106a-5p 定位于人染色体 Xq26.2, 在炎症反应和氧化应激中发挥重要作用^[5]。实验研究显示, miR-106a-5p 在 AS 细胞中表达上调, 能靶向信号传导及转录激活蛋白 3, 从而诱导内皮细胞氧化损伤和凋亡, 促进 AS 发生、发展^[17]。另有研究指出, miR-106a-5p 能靶向沉默信息调节因子, 从而促进脂多糖诱导的小鼠神经胶质细胞炎症反应和氧化应激^[18]。下调 miR-106a-5p 能靶向

PH 结构域和富亮氨酸的重复蛋白磷酸酶 1 抑制脑出血后神经系统氧化应激反应^[19]。以上研究提示, miR-106a-5p 在 AS 形成和神经炎症、氧化应激中发挥作用。因此, 推测 miR-106a-5p 可能影响 ACI 患者预后。本研究结果显示, ACI 患者血清 miR-106a-5p 水平升高是预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$), 说明血清 miR-106a-5p 水平升高会增加 ACI 患者静脉溶栓后预后不良风险。究其原因, miR-106a-5p 升高能靶向干扰素调节转录因子 6, 抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达, 进而抑制其介导的抗 AS、神经炎症、氧化应激和凋亡等保护作用, 加剧 ACI 患者血栓负荷和神经系统损伤, 进而导致预后不良风险增加^[20-22]。

NINJ1 是由髓系细胞和上皮细胞表达的一种跨膜蛋白, 于神经受损后大量表达, 可反映神经受损程度, 同时作为一种黏附分子, NINJ1 还能通过增强血管内皮与单核细胞间的黏附作用, 激活 Toll 样受体 4 (TLR4)、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路促进炎症发生、发展^[7]。有实验研究结果显示, NINJ1 在 AS 小鼠的 AS 病变组织中表达上调, 使用可溶性 NINJ1 抑制 NINJ1, 能减弱单核细胞跨内皮迁移和巨噬细胞的促炎基因表达, 进而缓解 AS 进程^[23]。另有研究指出, NINJ1 表达在人类免疫缺陷病毒相关神经认知障碍动物模型中升高, 抑制 NINJ1 表达能减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 激活, 抑制神经元炎症^[24]。LEE 等^[25]报道, NINJ1 在大脑中动脉闭塞后 60 min 内开始表达上调, 并持续 8 d。DONG 等^[26]指出, 血清 NINJ1 水平升高与大动脉粥样硬化性 ACI 风险增加有关。然而, 目前尚不清楚血清 NINJ1 与 ACI 患者预后的关系。本研究结果显示, ACI 患者血清 miR-106a-5p 水平升高是 ACI 患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$), 说明血清 miR-106a-5p 水平升高会增加 ACI 患者静脉溶栓后预后不良风险。考虑原因可能是血清 NINJ1 水平升高提示 ACI 患者受损神经更多, 同时 NINJ1 也能通过黏附作用诱导神经组织单核细胞/巨噬细胞浸润, 增强神经系统炎症反应并破坏血脑屏障, 导致预后不良风险增加^[7,25]。此外, NINJ1 能增强血管内皮与单核细胞间的黏附作用, 导致单核细胞跨内皮迁移转化为泡沫细胞, 促进 ACI 患者 AS 和血栓形成, 加重其血栓负荷, 影响脑血流灌注, 进而影响患者预后^[23,27]。

CIRP 是在冷应激、紫外线照射、缺氧等条件下由各种组织表达的一种 RNA 结合蛋白, 细胞内外的

CIRP 发挥不同作用,细胞核内 CIRP 能结合 mRNA 发挥稳定 mRNA、抑制 mRNA 降解、调节 RNA 转录等作用,释放到细胞外后能激活 TLR4/核因子- κ B (NF- κ B) 和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3)炎症小体,促进炎症介质和细胞释放^[8]。近年来大量研究报道了 CIRP 在神经炎症中的作用,如脑出血诱导的脑损伤模型中,CIRP 能激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,加重神经系统炎症反应^[28];深低温停循环诱导的神经功能缺损模型中,CIRP 能激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而促进神经系统促炎性细胞因子释放,加重神经损伤^[29]。ZHOU 等^[10]也指出,CIRP 在大脑中动脉闭塞模型中高表达,并与神经炎症相关。然而尚不清楚 ACI 患者血清中 CIRP 表达的临床意义。本研究结果显示,血清 CIRP 水平升高是 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),说明血清 CIRP 水平升高会增加 ACI 患者静脉溶栓后预后不良风险。究其原因,ACI 患者因缺血、缺氧等应激反应引起 CIRP 大量从细胞内释放到细胞外,细胞外 CIRP 激活 TLR4/NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体,释放多种促炎性细胞因子,从而促进神经炎症和神经元凋亡,恶化 ACI 患者溶栓后神经功能,进而导致预后不良^[10]。

本研究结果还显示,年龄和 NIHSS 评分增加也会增加 ACI 患者预后不良风险,考虑是因为高龄患者脑血管功能及身体各项功能更差,所以预后不良风险更高;NIHSS 评分升高则说明患者神经缺损更严重,更难以恢复,故预后不良风险更高。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 单独检测预测 ACI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.777、0.773、0.778,血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测预测预后不良的 AUC 为 0.937,大于血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平单独检测预测的 AUC。以上结果说明血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 可能成为 ACI 患者静脉溶栓后预后情况的辅助预测指标,同时联合检测血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平可以更准确地预测其预后。

综上所述,ACI 患者血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平升高,且与 ACI 患者预后不良有关,血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平联合检测预测 ACI 患者预后的价值较高。但本研究仍存在一定局限性,首先,本研究为单中心、小样本研究,可能会影响最终的结果;同时,本研究仅纳入了静脉溶栓患者,排除了血管内治疗患者,可能限制了研究结果在广泛的 ACI 患者中的适用性;此外,本研究仅随访了 90 d,时间较短。因此,还需更大样本量和更长随访时间的多中心研究验证本研究结果。

参考文献

[1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概

要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 心脑血管病防治,2023,23(7):1-19.

[3] 宗黎霞,谷鸿秋,杨昕,等. 2016—2022 年中国急性缺血性卒中静脉溶栓趋势及阿替普酶与尿激酶静脉溶栓院内结局比较分析[J]. 中国卒中杂志,2023,18(10):1202-1208.

[4] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 动脉粥样硬化斑块的筛查与临床管理专家共识[J/CD]. 中华心血管病杂志(网络版),2022,5(1):1-13.

[5] XU H P, MA X Y, YANG C. Circular RNA TLK1 promotes sepsis-associated acute kidney injury by regulating inflammation and oxidative stress through miR-106a-5p/HMGB1 axis[J]. Front Mol Biosci, 2021, 6(8):660269.

[6] ZHANG W B, QI Y F, XIAO Z X, et al. CircHIPK3 regulates vascular smooth muscle cell calcification via the miR-106a-5p/MFN2 axis[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2022, 15(6):1315-1326.

[7] 吴昭瑜,许之珏,蒲蕪吉,等. 神经损伤诱导蛋白 1 的生理功能及其在相关疾病中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版),2023,43(3):358-364.

[8] FU Y, ZHANG J, LIU Q, et al. Unveiling the role of ABI3 and hub senescence-related genes in macrophage senescence for atherosclerotic plaque progression[J]. Inflamm Res, 2023, 12(7):1817.

[9] 刘恒均,刘瑶,徐鹏,等. 冷诱导 RNA 结合蛋白的临床研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(1):63-65.

[10] ZHOU M, YANG W L, JI Y, et al. Cold-inducible RNA-binding protein mediates neuroinflammation in cerebral ischemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(7):2253-2261.

[11] 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.

[12] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志,2019,52(4):252-265.

[13] 王颖楠,孟毅,乔明亮,等. 脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化危险因素的系統评价及 Meta 分析[J]. 中医临床研究,2023,15(15):63-69.

[14] 袁静文,彭晓,刘琳,等. 血管生成素样蛋白 2、3、8 与急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(16):2000-2006.

[15] 陈静燕,符丽,董瑞,等. 缺血性脑损伤中生物标志物的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(10):1073-1078.

[16] 刘玲玲,杨霞峰,刘学伍. miRNA 在缺血性脑卒中危险因素中表达的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志,2022,45(6):558-562.

[17] HU Y, XU R, HE Y, et al. Downregulation of microRNA-106a-5p alleviates ox-LDL-mediated endothelial cell injury by targeting STAT3[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2):783-791.

[18] YE L, CHENG X, SHI Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 alleviates postoperative cognitive(下转第 1364 页)

transcriptional programs linked to CD4⁺ T cell differentiation and metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2775-2786.

[10] 黄丽奋,黄俊彬,陈纯. 调控调节性 T 细胞转录因子的研究新进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(2): 129-133.

[11] SHOHAN M, SABZEVARY-GHAHFAROKHI M, BAGHERI N, et al. Intensified Th9 response is associated with the immunopathogenesis of active ulcerative colitis[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(7): 700-711.

[12] 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(10): 126-128.

[13] 张玉洁,梁洁,吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)溃疡性结肠炎部分解读[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 312-314.

[14] 金铭,蒋灿灿. 黏蛋白 MUC2 的糖基单一化对 Escherichia 侵袭力及代谢功能影响及其参与溃疡性结肠炎发病机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(2): 28-34.

[15] 彭昊,董筠. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *河南中医*, 2021, 41(3): 448-453.

[16] KUCHARZIK T, KOLETZKO S, KANNENGIESSER K, et al. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(33/34): 564-574.

[17] BERGEMALM D, ANDERSSON E, HULTDIN J, et al.

Systemic inflammation in preclinical ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1526-1539.

[18] SANDBORN W J, VERMEIRE S, PEYRIN-BIROULET L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies[J]. *Lancet*, 2023, 401(10383): 1159-1171.

[19] 矫淑媛,郝铁. 系统性红斑狼疮患者血清 miR-23b、CCL19 水平与疾病活动度及补体水平的相关分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9): 1549-1555.

[20] 栾格,王明,王成硕,等. 干扰素调节因子 4(IRF4)在慢性炎性疾病中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(7): 1119-1123.

[21] BUCHELE V, KONEIN P, VOGLER T, et al. Th17 cell-mediated colitis is positively regulated by interferon regulatory factor 4 in a t cell- extrinsic manner[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 590893.

[22] POOL L, RIVOLLIER A, AGACE W W. Deletion of IRF4 in dendritic cells leads to delayed onset of t cell-dependent colitis[J]. *J Immunol*, 2020, 204(4): 1047-1055.

[23] 王建云,江海燕,刘果,等. 解毒活血方灌肠对溃疡性结肠炎小鼠 TLR4 相关通路蛋白及炎症因子表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(8): 944-950.

(收稿日期:2023-09-10 修回日期:2024-02-03)

(上接第 1359 页)

dysfunction by suppressing inflammatory response and oxidative stress via has-miR-106a-5p/SIRT3[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(6): 357-367.

[19] TANG J, YAN B, TANG Y, et al. Baicalein ameliorates oxidative stress and brain injury after intracerebral hemorrhage by activating the Nrf2/ARE pathway via miR-106a-5p/PHLPP2 axis[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(12): 1380-1393.

[20] 金雪红,裴少芳,张红,等. 急性缺血性脑卒中血栓负荷的影响因素及其与临床转归的相关性[J/CD]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 308-313.

[21] 吴玉佳,高健美,龚其海. 过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR 在缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(5): 655-659.

[22] HUANG R, HU Z, FENG Y, et al. The transcription factor IRF6 co-represses PPAR γ -mediated cytoprotection in ischemic cerebrovascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2150.

[23] JEON S, KIM T K, JEONG S J, et al. Anti-inflammatory actions of soluble Ninjurin-1 ameliorate atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2020, 142(18): 1736-1751.

[24] POLLOCK N M, FERNANDES J P, WOODFIELD J, et al. Gasdermin D activation in oligodendrocytes and microglia drives inflammatory demyelination in progressive multiple sclerosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115(1):

374-393.

[25] LEE H K, LEE H, LUO L, et al. Induction of nerve injury-induced protein 1 (Ninjurin 1) in myeloid cells in rat brain after transient focal cerebral ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2016, 25(2): 64-74.

[26] DONG N, WU X, HONG T, et al. Elevated serum Ninjurin-1 is associated with a high risk of large artery atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(4): 465-471.

[27] HUANG J, ZHU Y, LIU Y, et al. The cold-inducible RNA-binding protein-Thioredoxin 1 pathway ameliorates mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamin-related protein 1 level in the hippocampus of aged mice with perioperative neurocognitive dysfunction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 8(29): 14433.

[28] LIU M, LI Y, GAO S, et al. A novel target to reduce microglial inflammation and neuronal damage after deep hypothermic circulatory arrest[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(6): 2431-2444.

[29] FERNANDES J P, BRANTON W G, COHEN E A, et al. Caspase cleavage of gasdermin E causes neuronal pyroptosis in HIV-associated neurocognitive disorder[J]. *Brain*, 2023, 11(1): awad375.

(收稿日期:2023-12-06 修回日期:2024-03-05)