

血清微小 RNA-92a、微小 RNA-34a、微小 RNA-181c 水平对急性脑梗死诊断及预后评估有重要价值

杨仕良^{1*} 谢钊铭² 杜鹄³

¹梧州市人民医院神经内科,广西梧州 543000

²武汉康圣达医学检验有限公司,湖北武汉 430000

³湖南湘雅大学第一附属医院,湖南长沙 410008

摘要 目的:探究血清微小 RNA-92a(miR-92a)、miR-34a、miR-181c 诊断急性脑梗死(ACI)的价值,并分析各指标评估患者预后的临床意义。方法:选取 ACI 患者 80 例为研究组,另选取同期健康体检者 80 例为对照组。比较 2 组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平,并比较研究组不同病情患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平,分析各指标与神经功能缺损程度、梗死体积的相关性,及对 ACI 的诊断价值,分析各指标对预后的评估价值。结果:研究组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平高于对照组(P 均 < 0.05);重度、中度和轻度神经功能缺损患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平依次降低(P 均 < 0.05);梗死体积 $> 10 \text{ cm}^3$ 、 $5 \sim 10 \text{ cm}^3$ 、 $< 5 \text{ cm}^3$ 患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平依次降低(P 均 < 0.05);ACI 患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、梗死体积呈正相关($r = 0.857, 0.832, 0.823, 0.806, 0.794, 0.752, P$ 均 < 0.05);血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 诊断 ACI 的曲线下面积(AUC)均 > 0.75 ,具有一定诊断效能,各指标联合诊断的 AUC 最大(0.927),最佳诊断敏感度、特异性分别为 77.50%、95.00%;血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 阳性患者预后良好率(62.75%、65.52%、62.26%)低于阴性患者(89.66%、90.91%、92.59%, P 均 < 0.05)。结论:联合检测血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平可辅助临床诊断 ACI,且各指标表达水平与患者预后密切相关。

关键词 急性脑梗死;血清 miR-92a;miR-34a;miR-181c;诊断;预后评估

中图分类号 R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230111

Diagnostic and prognostic values of serum miR-92a, miR-34a and miR-181c levels in acute cerebral infarction

YANG Shi-liang^{1*}, XIE Zhao-ming², DU Juan³. ¹Department of Neurology, Wuzhou People's Hospital, Guangxi Wuzhou 543000, China; ²Wuhan Kangshengda Medical Laboratory Co., LTD., Hubei Wuhan 430000, China; ³The First Affiliated Hospital of Hunan Xiangya University, Hunan Changsha 410008, China

Corresponding author: Yang Shi-liang, E-mail: ke05712@21cn.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of serum microRNA-92a (miR-92a), miR-34a, and miR-181c in acute cerebral infarction (ACI), and to analyze the clinical significance of each index to evaluate the prognosis of patients. Methods A total of 80 patients with ACI were selected as the study group, and 80 volunteers undergoing healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of miR-92a, miR-34a and miR-181c in the two groups were compared, and the serum levels of miR-92a, miR-34a and miR-181c in the study group were compared. The correlation between each index and the degree of neurological deficit and infarct volume and the diagnostic value of ACI was analyzed. The prognostic value of each indicator was analyzed. Results: The serum levels of miR-92a, miR-34a and miR-181c in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of miR-92a, miR-34a and miR-181c in patients with severe, moderate and mild neurological deficits decreased sequentially (all $P < 0.05$). The serum miR-92a, miR-34a and miR-181c levels in patients with the infarct volume of $> 10 \text{ cm}^3$, $5-10 \text{ cm}^3$, $< 5 \text{ cm}^3$ decreased sequentially (all $P < 0.05$). The serum levels of miR-92a, miR-34a and miR-181c in patients with ACI were positively correlated with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and infarct volume ($r = 0.857, 0.832, 0.823, 0.806, 0.794, 0.752, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-92a, miR-34a and miR-181c for the diagnosis of ACI was > 0.75 , which had certain diagnostic efficiency, and the AUC of the combined diagnosis of each index was the largest (0.927), and the optimal diagnostic sensitivity and specificity were 77.50% and 95.00%, respectively. The prognosis rate of positive patients with serum miR-92a, miR-34a, and miR-181c (62.75%,

* 通信作者:杨仕良,E-mail:ke05712@21cn.com,广西省梧州市长洲区三龙大道 139 号

65.52%, 62.26%) was lower than that of negative patients (89.66%, 90.91%, 92.59%, and $P < 0.05$). Conclusion: Combined detection of serum miR-92a, miR34a, and miR-181c levels can assist clinical diagnosis of ACI, and the expression levels of each index are closely related to the prognosis of patients.

Key words Acute cerebral infarction; Serum miR-92a; Serum miR-34a; Serum miR-181e; Diagnosis; Prognostic assessment

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是由供血不足引起局部脑组织缺血缺氧导致的一系列神经功能障碍症状^[1]。微小 RNA(microRNA, miR)是一类非编码小分子核糖核酸,在疾病诊断中的作用越来越受临床关注^[2,3]。miR-92a 可负向调节脑缺血后的血管生成,并能促进炎症进展,参与脑梗死的患病过程^[4]。miR-34a 被证实参与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成,并与斑块的稳定性密切相关。脑梗死患者血清 miR-181c 水平明显升高,是脑梗死发生的危险因素之一^[5]。本文探究血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平在 ACI 诊断及预后评估中的价值。

资料与方法

一般资料 选取梧州市人民医院 2019 年 1 月-2021 年 10 月收治的 ACI 患者 80 例为研究组,另选取同期健康体检者 80 例为对照组。2 组性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟(≥ 1 支/d,连续 > 6 个月)、饮酒(≥ 2 两/d 或啤酒 ≥ 2 瓶/d, ≥ 1 次/周)、户籍地比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合 ACI 诊断标准^[6];②首次患病,距发病时间 < 12 h;③无脑部创伤史、手术史;④患病前无神经系统疾病。排除标准:①血液系统疾病患者;②心肺肝肾等脏器功能严重障碍者;③近 3 周内严重感染性疾病史者;④药物依赖史者;⑤代谢性疾病、自身免疫性疾病患者;⑥恶性肿瘤患者。入选者均知晓并签署研究同意书。

方法 1. 实验室检测指标。研究组于入院即刻、对照组于入组第 2 d 清晨采集外周静脉血 5 mL,

以 3 500 转/min,离心 5 min,分离血清,提取总 RNA(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)提取总 RNA,进行逆转录(试剂盒购自美国 Promega 公司),以实时荧光定量 PCR 法(PCR 试剂盒购自德国 Qia-gen 公司)检测血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平,应用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算各指标相对表达水平。

2. 研究组病情评估。神经功能缺损程度根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估,总分 0 ~ 42 分, < 4 分为轻度,4 ~ 15 分为中度, > 15 分为重度^[7]。行头颅 CT 检查测定梗死体积,采用 Brilliance 64 排螺旋 CT 机(购自美国 GE 公司),梗死体积(cm^3) = $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{检测阳性层数}$,梗死体积 $< 5 \text{ cm}^3$ 为小梗死,5 ~ 10 cm^3 为中梗死, $> 10 \text{ cm}^3$ 为大梗死^[8]。

3. 研究组治疗及预后评估。参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6] 给予吸氧、静脉溶栓、神经营养剂、维持水电解质平衡等对症治疗,治疗后随访 90 d,随访方式为电话或微信随访,末次随访时参照格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)^[9] 评估预后情况,GOS 分值范围 1 ~ 5 分, ≤ 3 分为预后不良, ≥ 4 分为预后良好。

观察指标 ①2 组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平。②研究组不同病情(神经功能缺损程度、梗死体积)患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平,并分析各指标与神经功能缺损程度、梗死体积的相关性,及对 ACI 的诊断价值。③研究组随访 90 d,统计预后情况,根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线截断值将血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 分为阳性($>$ 截断值)与阴性($\leq$ 截断值),比较各指标阳性与阴性患

表 1 2 组一般资料比较[例(%)/($\bar{x} \pm s$)]

项目	研究组(n = 80)	对照组(n = 80)	χ^2 值	P 值
男	51(63.75)	45(56.25)	0.938	0.333
年龄(岁)	59.24 $\pm$ 6.61	57.49 $\pm$ 8.74	1.428	0.155
BMI(kg/m^2)	25.07 $\pm$ 1.61	24.71 $\pm$ 1.79	1.337	0.183
吸烟	42(52.50)	35(43.75)	1.227	0.268
饮酒	38(47.50)	33(41.25)	0.633	0.426
城镇户籍地	45(56.25)	50(62.50)	0.648	0.421

者预后情况。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件。计数资料以例数和百分数(%)描述,采用 χ^2 检验,计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-q 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关系数模型,诊断效能分析采用 ROC 曲线,获取曲线下面积(area under the curve,AUC)、置信区间、敏感度、特异性及截断值,联合诊断实施 Logistic 二元回归拟合。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2 组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平 研究组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平较对照组高(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 2 组血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	例	miR-92a	miR-34a	miR-181c
研究组	80	0.83 $\pm$ 0.27	2.42 $\pm$ 0.76	1.53 $\pm$ 0.21
对照组	80	0.51 $\pm$ 0.17	0.94 $\pm$ 0.30	1.20 $\pm$ 0.17
t 值		8.971	16.201	10.924
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

不同病情患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平 不同神经功能缺损程度、梗死体积患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平随神经功能缺损程度、梗死体积增加呈升高趋势(P 均 < 0.05),见表 3。

血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 与 NIHSS 评分、梗死体积相关性 Pearson 相关性分析显示,血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 与 NIHSS 评分、梗死体积呈正相关($r = 0.857、0.832; 0.823、0.806; 0.794、0.752,P$ 均 < 0.05)。

血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 诊断 ACI 的价值 各指标联合诊断的 AUC 最大,为 0.927,诊断效能较高,见表 4、图 1。

预后情况 研究组随访 90 d,无病例失访,预后良好 58 例,预后不良 22 例(其中脑梗死复发 17 例,死亡 5 例)。根据 ROC 曲线截断值将血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 分为阳性($>$ 截断值)与阴性($\leq$ 截断值),血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 阳性患者预后良好率低于血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 阴性患者(P 均 < 0.05),见表 5。

表 3 不同病情患者血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	例	miR-92a	miR-34a	miR-181c
神经功能缺损程度				
轻度	31	0.70 $\pm$ 0.13	1.66 $\pm$ 0.35	1.35 $\pm$ 0.16
中度	36	0.84 $\pm$ 0.18	2.51 $\pm$ 0.44	1.54 $\pm$ 0.23
重度	13	1.11 $\pm$ 0.22	3.98 $\pm$ 0.79	1.93 $\pm$ 0.35
F 值		26.802	106.945	29.072
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
梗死体积				
$< 5\text{ cm}^3$	30	0.71 $\pm$ 0.11	1.60 $\pm$ 0.33	1.33 $\pm$ 0.15
$5 \sim 10\text{ cm}^3$	32	0.82 $\pm$ 0.14	2.55 $\pm$ 0.47	1.52 $\pm$ 0.20
$> 10\text{ cm}^3$	18	1.05 $\pm$ 0.20	3.56 $\pm$ 0.81	1.88 $\pm$ 0.34
F 值		30.696	80.250	34.014
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 miR-92a、miR-34a、miR-181c 诊断 ACI 的价值分析							
指标	AUC 值	95%CI	Z 统计	P 值	截断值	敏感度(%)	特异性(%)
miR-92a	0.756	0.682 ~ 0.820	6.594	<0.001	>0.74	63.75	83.75
miR-34a	0.857	0.793 ~ 0.907	11.560	<0.001	>1.76	72.50	92.50
miR-181c	0.800	0.729 ~ 0.859	8.687	<0.001	>1.35	66.25	81.25
联合	0.927	0.876 ~ 0.962	21.380	<0.001	—	77.50	95.00

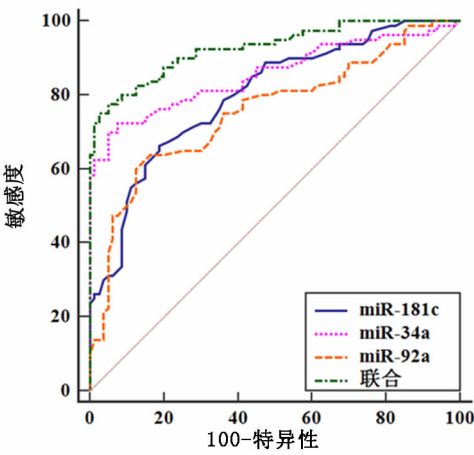


图1 血清miR-92a、miR-34a、miR-181c诊断ACI的ROC曲线

讨论

miR-92a是颅脑损伤相关标志物,张玲先等^[10]研究发现,miR-92a可能参与了高血压并动脉粥样硬化的发生和进展,可作为动脉粥样硬化进展的潜在标志物。本研究发现,ACI患者血清miR-92a水平明显高于健康人群,推测血清miR-92a水平变化可能与ACI的发生发展有关。笔者认为,血清miR-92a水平升高可促进动脉粥样硬化的进展及粥样硬化斑块的形成,增加脑梗死程度,加重脑组织损伤,参与ACI的发生发展。miR-34a在脑、心肌、肺、肝脏等全身组织中广泛表达,参与血管生成、细胞凋

亡、坏死等多种生物过程^[11,12]。miR-181c与神经元损伤和线粒体功能发挥密切相关,神经元主要依靠线粒体提供能量,miR-181c水平升高可加剧线粒体功能紊乱,从而加重神经元损伤^[13,14]。本研究发现ACI患者血清miR-34a、miR-181c水平均明显升高,且通过相关性分析发现,血清miR-92a、miR-34a、miR-181c水平与ACI患者NIHSS评分、梗死体积明显正相关,进一步证实了3种指标均与ACI的病情进展密切相关,三者水平升高可存在协同作用,共同参与ACI的进展,但其具体机制尚未明确,有待深入探究。

本研究通过ROC曲线分析发现血清miR-92a、miR-34a、miR-181c诊断ACI的AUC均在0.75以上,且联合诊断效能更高,可为临床诊断ACI提供辅助参考。本研究中血清miR-92a、miR-34a、miR-181c阳性患者的预后不良率均明显提高,表明血清miR-92a、miR-34a、miR-181c水平越高,ACI患者预后越差,各指标可能参与了ACI的整个病理生理过程,从而影响疾病转归。

检测ACI患者早期血清miR-92a、miR-34a、miR-181c水平可为临床诊断及病情预后评估提供辅助参考。但本研究仍处于初步探索阶段,miR-92a、miR-34a、miR-181c在ACI中的具体功能及作用机制尚不明确,未来仍需要更多的临床研究深入探究。

表5 ACI患者预后情况[例(%)]

血清指标组别	例	预后良好	预后不良		
			脑梗死复发	死亡	总发生
miR-92a					
阴性	29	26(89.66)	3(10.34)	0(0.00)	3(10.34)
阳性	51	32(62.75)	14(43.75)	5(9.80)	19(37.25)
χ^2 值		6.715	8.445	1.590	6.715
P 值		0.010	0.004	0.207	0.010
miR-34a					
阴性	22	20(90.91)	2(9.09)	0(0.00)	2(9.09)
阳性	58	38(65.52)	15(25.56)	5(8.62)	20(34.48)
χ^2 值		5.158	1.772	0.819	5.158
P 值		0.023	0.183	0.155	0.023
miR-181c					
阴性	27	25(92.59)	1(3.70)	1(3.70)	2(7.41)
阳性	53	33(62.26)	16(30.19)	4(7.55)	20(37.74)
χ^2 值		8.252	7.498	0.034	8.252
P 值		0.004	0.006	0.855	0.004

参 考 文 献

- 1 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12): e344-e418.
- 2 Bersimbaev R, Pulliero A, Bulgakova O, et al. Radon biomonitoring and microRNA in lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (6): 2154.
- 3 Pan J, Qu M, Li Y, et al. MicroRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2): 619-627.
- 4 汪璐, 赵萍, 张欣语, 等. 急性脑梗死早期血清 lncRNA XIST 和 miR-92a 水平与神经功能缺损程度的关系 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14 (10): 490-493.
- 5 王志, 金庙通, 杨建邦. 脑梗死患者血清 miR-181c、miR-128b 表达水平及其与 90 天预后相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (6): 517-521.
- 6 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.
- 7 Amalia L, Dalimonthe NZ. Clinical significance of Platelet-to-White

- Blood Cell Ratio (PWR) and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in acute ischemic stroke [J]. *Heliyon*, 2020, 6 (10): e05033.
- 8 陈南耀, 余丹. 联合检测血清 miR-124 与 miR-182 的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (6): 502-506.
 - 9 Yamal JM, Hannay HJ, Gopinath S, et al. Glasgow Outcome Scale Measures and Impact on Analysis and Results of a Randomized Clinical Trial of Severe Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36 (17): 2484-2492.
 - 10 张玲先, 王春颖, 李娟. 高血压并动脉粥样硬化患者血浆 miR-92a 表达临床意义 [J]. *社区医学杂志*, 2018, 16 (15): 1214-1217.
 - 11 Vaitkieni P, Pranckeviciene A, Stakaitis R, et al. Association of miR-34a Expression with Quality of Life of Glioblastoma Patients: A Prospective Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (3): 300.
 - 12 Chua CEL, Tang BL. miR-34a in Neurophysiology and Neuropathology [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67 (2): 235-246.
 - 13 闫小菊, 张羽, 李勇, 等. 血清微小 RNA-181c、甲基乙二醛和 25 羟维生素 D₃ 水平在评估老年高血压患者发生认知功能障碍中的价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27 (12): 1137-1142.
 - 14 杨帆, 徐瑞, 唐其, 等. miR-181c 参与神经系统疾病的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37 (1): 105-110

(2021-04-23 收稿 2022-10-22 修回)

(上接第 36 页)

参 考 文 献

- 1 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (7): 2008-2023.
- 2 仇雪娟, 朱淑芬. 脉搏指示连续心排量监测指导重症急性胰腺炎连续性血液净化治疗 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 (6): 497-498, 507.
- 3 Lu J, Liao LM, Geng YX, et al. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (4): 574-578.
- 4 蔡雪蓉, 张学亚, 潘敬新. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40 (2): 458-463.
- 5 宋磊, 高明. 胸腔积液联合血清 MCP-1、sTREM-1 对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 8 (3): 299-305.
- 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南 (2014) [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35 (1): 4-7.
- 7 郭子皓, 郝建宇. 急性胰腺炎感染的诊治进展及国内外指南解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (9): 850-852.
- 8 谢红, 张雅卫, 吴丹阳. 重症急性胰腺炎继发胰腺感染的临床特点

- 和影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (5): 730-733.
- 9 Zerem D, Zerem O, Zerem E. Role of clinical biochemical and imaging parameters in predicting the severity of acute pancreatitis [J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7 (1): 1-5.
 - 10 胡静, 孙少华, 潘朝辉, 等. 急性胰腺炎患者血清 MCP-1、IL-6 水平变化及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40 (4): 399-402.
 - 11 Campbell RA, Vieira-de-Abreu A, Rowley JW, et al. Clots are potent triggers of inflammatory cell gene expression: indications for timely fibrinolysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (10): 1819-1827.
 - 12 Wang ZW, Wang JJ, Zhang JZ, et al. Thrombolysis of deep vein thrombosis and inhibiting chemotaxis of macrophage by MCP-1 blockade [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (7): 1695-1701.
 - 13 Tokoro T, Makino I, Harada S, et al. Interactions Between Neutrophils and Platelets in the Progression of Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (6): 830-836.
 - 14 刘兴中, 沈雪, 陈琦, 等. 社区获得性肺炎患者感染病原菌特点及凝血、纤溶相关指标水平分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14 (12): 1452-1455.

(2021-07-09 收稿 2022-11-30 修回)