

# 血清 lncRNA XIST、miR-15b 异常表达增加急性脑梗死发生风险

李津 黄博雅 柏松 张会芳 曹玉萍 张国彦

保定市第一中心医院急诊一科,河北保定 071000

**摘要** 目的:探讨血清长链非编码 RNA(lncRNA)X 染色体失活特异性转录本(XIST)、微小 RNA-15b(miR-15b)表达与急性脑梗死(ACI)发生风险的相关性。方法:选取 146 例经头颅磁共振(MRI)确诊为 ACI 的患者为观察组,选取同期健康体检者 80 例为对照组。入院时,采用美国国立卫生院神经功能缺损评分量表(NIHSS)对 ACI 患者进行神经功能缺损评分,根据 NIHSS 评分将其分为轻度组 74 例、中度组 46 例、重度组 26 例。采用实时荧光定量 PCR 检测入院时血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达,分析其表达与 ACI 发生风险的关系。结果:观察组患者血清 lncRNA XIST 表达量显著低于对照组,其中重度组低于中度组和轻度组,且中度组低于轻度组;血清 miR-15b 表达量显著高于对照组,其中重度组高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组( $P$  均  $<0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,血清 lncRNA XIST 表达与 NIHSS 评分呈负相关( $r = -0.467, P < 0.001$ );血清 miR-15b 表达与 NIHSS 评分呈正相关( $r = 0.526, P < 0.001$ )。血清 lncRNA XIST、miR-15b 高表达和低表达患者脑梗死范围、牛津郡社区卒中计划(OCSP)分型、血脂异常的患者比例比较,差异有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,血脂异常( $OR = 3.380, 95\% CI: 1.338 \sim 8.543$ )、血清 lncRNA XIST( $OR = 7.576, 95\% CI: 4.110 \sim 13.965$ )、血清 miR-15b( $OR = 8.449, 95\% CI: 5.085 \sim 14.036$ )是影响 ACI 发生的独立危险因素( $P$  均  $<0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示,血清 lncRNA XIST 表达为 0.72 时,预测 ACI 发生风险的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.74( $95\% CI: 2.354 \sim 4.212$ ),敏感度为 77.42%,特异性为 70.35%;血清 miR-15b 表达为 1.35 时,预测 ACI 发生风险 AUC 为 0.71( $95\% CI: 1.479 \sim 3.268$ ),敏感度为 74.29%,特异性为 69.35%;两者联合检测预测 ACI 发生风险 AUC 为 0.78( $95\% CI: 2.527 \sim 4.136$ ),敏感度为 79.46%,特异性为 71.38%。结论:血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达与 ACI 患者神经功能缺损程度密切相关,血清 lncRNA XIST 表达下调、miR-15b 表达上调是发生 ACI 的独立危险因素,两者联合检测对预测 ACI 发生有一定参考价值。

**关键词** 血清长链非编码 RNA X 染色体失活特异转录本;微小 RNA-15b;急性脑梗死;相关性

**中图分类号** R743.3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240613

**Abnormal expression of serum lncRNA XIST and miR-15b increases the risk of acute cerebral infarction** LI Jin, HUANG Bo-ya, BAI Song, ZHANG Hui-fang, CAO Yu-ping, ZHANG Guo-yan. First Department of Emergency Medicine, Baoding First Central Hospital, Hebei Baoding, 071000, China

Corresponding author: ZHANG Guo-yan, E-mail: liyy7594@163.com

**Abstract** Objective: To investigate the correlation between the expression of long non-coding RNA (lncRNA) X chromosome inactivation specific transcript (XIST) and microRNA-15b (miR-15b) in serum and the risk of acute cerebral infarction. Methods: A total of 146 patients diagnosed with acute cerebral infarction (ACI) by head magnetic resonance imaging (MRI) were selected as the observation group, and 80 healthy subjects with no abnormal physical examination during the same period were selected as the control group. At admission, the neurological impairment Scale (NIHSS) of the National Institutes of Health was used to score the neurological impairment of ACI patients. According to the severity of neurological impairment, ACI patients were divided into a mild group (74 cases), a moderate group (46 cases), and a severe group (26 cases). Serum was collected upon admission, and the expression of serum lncRNA XIST and miR-15b was detected by real-time fluorescent quantitative PCR, and the relationship between their expression and the risk of ACI disease was analyzed. Result: The expression level of serum lncRNA XIST in observation group was significantly lower than that in control group, that in severe group was lower than moderate group and mild group, and that in moderate group was lower than mild group; Serum miR-15b expression level was significantly higher than that of control group, among which severe group was higher than moderate group and mild group, and moderate group was higher than mild group (all  $P < 0.05$ ). According to Pearson correlation analysis, serum lncRNA XIST expression was negatively correlated with NIHSS score ( $r = -0.467, P < 0.001$ ). Serum miR-15b expression was positively correlated with NIHSS score ( $r = 0.526, P < 0.001$ ). There were statistically significant differences between patients with high and low expression of serum lncRNA XIST and miR-15b in the

scope of cerebral infarction, the type of Oxfordshire Community Stroke Project (OCSF), and dyslipidemia (all  $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that dyslipidemia ( $OR = 3.380$ , 95%  $CI$ : 1.338-8.543), serum lncRNA XIST ( $OR = 7.576$ , 95%  $CI$ : 4.110-13.965), serum miR-15b ( $OR = 8.449$ , 95%  $CI$ : 5.085-14.036) were independent risk factors for ACI disease occurrence (all  $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve results showed that when serum lncRNA XIST expression was 0.72, the area under ROC curve (AUC) for predicting the risk of ACI disease was 0.74 (95%  $CI$ : 2.354-4.212), and the sensitivity and specificity were 77.42% and 70.35% respectively. When serum miR-15b expression was 1.35, the predicted risk of ACI disease was 0.71 (95%  $CI$ : 1.479-3.268), and the sensitivity and specificity were 74.29% and 69.35% respectively. The combined detection predicted the risk of ACI disease with an AUC of 0.78 (95%  $CI$ : 2.527-4.136), sensitivity and specificity of 79.46% and 71.38% respectively. Conclusion: Serum lncRNA XIST and miR-15b expressions are closely related to the degree of neurological impairment in ACI patients. The down-regulation of serum lncRNA XIST expression and up-regulation of miR-15b expression levels are independent risk factors for the risk of ACI disease, and the combined detection of the two has certain reference value for predicting the occurrence of ACI disease.

**Key words** Serum long non-coding RNA X chromosome inactivation specific transcript; Non-coding small RNA-15b; Acute cerebral infarction; Correlation

血清长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是重要的非编码 RNA, 通过调控基因转录、翻译, 参与多种病理生理过程, 在缺血脑损伤中发挥重要作用<sup>[1,2]</sup>, lncRNA X 染色体失活特异性转录本 (X chromosome inactivation specific transcript, XIST) 可靶向调控肿瘤细胞的增殖、迁移能力。微小 RNA-15b (microRNA-15b, miR-15b) 是主要存在于血管内皮系统中的 miRNA, 可通过调控血管生成相关基因表达参与急性脑梗死 (acute cerebral infarct, ACI) 侧支循环建立, 但二者与 ACI 患者神经缺损的关系尚不清楚<sup>[3,4]</sup>。本研究检测 ACI 患者血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达, 旨在探讨其与 ACI 发生风险的关系。

## 资料与方法

1. 研究对象: 选取 2019 年 12 月-2021 年 12 月保定市第一中心医院急诊一科收治的 146 例经头颅磁共振 (MRI) 确诊为 ACI 的患者为观察组, 其中 58 例进行静脉溶栓治疗, 其余患者给予对症治疗。观察组男 87 例, 女 59 例; 年龄 34 ~ 79 岁, 平均 (55.4 ± 4.3) 岁。另选取同期健康体检者 80 例为对照组, 男 47 例, 女 33 例; 年龄 33 ~ 80 岁, 平均 (54.5 ± 4.3) 岁。采用美国国立卫生院神经功能缺损评分量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[5]</sup> 对 ACI 患者进行神经功能缺损评分, 根据 NIHSS 评分将患者分为轻度组 74 例、中度组 46 例、重度组 26 例。各组性别、年龄等基础资料比较, 差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

纳入标准: ①符合《中国急性缺血性卒中诊治指南》<sup>[6]</sup> 中脑梗死诊断标准, 经头颅 MRI 或 CT 确认为 ACI; ②首次发病且 24 h 内入院。排除标准: ①合并严重心、肝、肾功能不全或严重损伤者; ②合并呼

吸衰弱、免疫系统疾病、恶性肿瘤者; ③合并脑静脉系闭塞。本研究经医院伦理委员会批准 (批号: 2019-KYLN-027), 患者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法: 取患者空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 转/min 离心 10 min, 取上清液, 于 -80℃ 保持待测。使用 Trizol 试剂盒提取血清样本中 RNA, 根据逆转录试剂盒说明书进行反转录, 逆转录为 cDNA, 采用实时荧光定量 PCR 测定血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达。miR-15b 引物序列, 上游引物: 5'-AGCAGCACAT-CATGTTTAC-3', 下游引物为: 5'-GTGCAGGCTC-CGAGGT3'。lncRNA XIST 上游引物为: 5'-CTGCT-GATCATTTGGTGGTGT-3', 下游引物为 5'-CTCTGC-CTGACCTGCTATCAT-3'。PCR 条件: 95℃ 5 min, 95℃ 15 s, 60℃ 15 s, 74℃ 30 s, 连续循环 40 次。以 U6 为内参, U6 上游引物为: 5'-ATGGAACGCT-TCACGAAT-3', 下游引物为: 5'-TCGGCAGCA-CATATATACTAA-3'。用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法测定 lncRNA XIST 和 miR-15b 表达量。

## 3. 观察指标:

(1) 入院时采用 NIHSS 评分评估 ACI 患者神经功能缺损程度, 根据 NIHSS 评分将患者分为轻度组 (NIHSS 评分  $< 7$  分)、中度组 (NIHSS 评分 7 ~ 15 分)、重度组 (NIHSS 评分  $> 15$  分), 比较不同神经功能缺损程度 ACI 患者血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平, 分析其表达与 ACI 疾病严重程度的关系。

(2) 收集对照组与观察组 ACI 患者年龄、性别、是否合并高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、高血压等情况。并采用日立 7600-010 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水

平,参照《中国成人血脂异常防治指南(2007)》<sup>[7]</sup>中血脂异常诊断标准:血清 TC $\geq$ 6.22 mmol/L;TG $\geq$ 2.26 mmol/L, HDL-C $\geq$ 1.04 mmol/L, LDL-C $\geq$ 4.14 mmol/L。梗死灶大小参照 Adama 分类法<sup>[8]</sup>,病灶面积 $>3.0\text{ cm}^2$ ,并累计 2 个以上脑解剖部位的大血管主干供血区梗死为大面梗死;病灶面积小于 $1.5\sim3.0\text{ cm}^2$ ,并出现1 个脑解剖部位的大血管主干供血区梗死为小梗死;梗死面积 $<1.5\text{ cm}^2$ 为腔隙性脑梗死。根据血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,获取预测 ACI 疾病发生风险的 ROC 曲线下面积(area under the cure, AUC),AUC 越大,预测价值越高。根据 ROC 曲线分析获得的血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达水平截断值,分析血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平与各临床病理参数的关系,找出与脑梗死发生的相关因素。采用 Pearson 相关性分析血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平与 NIHSS 评分的关系。对影响 ACI 发生的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,筛选出影响 ACI 发生的独立危险因素。

4. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 $\chi^2$  检验,多组间比较采用 F 检验,绘制 ROC 曲线,采用 AUC 评估各指标对 ACI 发生风险的预测价值,采用 Logistic 多因素回归分析 ACI 发生的影响因素。以 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组和对照组的血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达:观察组患者血清 lncRNA XIST 表达量显著低于对照组,而血清 miR-15b 表达量显著高于对照组( $P$  均 $<0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组受试者血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 例   | 血清 lncRNA XIST  | 血清 miR-15b      |
|------------|-----|-----------------|-----------------|
| 观察组        | 146 | 0.58 $\pm$ 0.14 | 1.63 $\pm$ 0.34 |
| 对照组        | 80  | 1.05 $\pm$ 0.26 | 1.02 $\pm$ 0.22 |
| <i>t</i> 值 |     | 17.679          | 14.466          |
| <i>P</i> 值 |     | $<0.001$        | $<0.001$        |

2. 不同神经功能缺损严重程度 ACI 患者的血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平:重度组患者血清 lncRNA XIST 表达量低于中度组和轻度组,且中度组低于轻度组( $P$  均 $<0.05$ );重度组患者血清 miR-15b 表达量高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组

( $P$  均 $<0.05$ ),见表 2。

表 2 不同神经功能缺损严重程度 ACI 患者血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 例  | 血清 lncRNA XIST                | 血清 miR-15b                    |
|------------|----|-------------------------------|-------------------------------|
| 轻度组        | 74 | 0.74 $\pm$ 0.24 <sup>*#</sup> | 1.39 $\pm$ 0.25 <sup>*#</sup> |
| 中度组        | 46 | 0.53 $\pm$ 0.22 <sup>*</sup>  | 1.65 $\pm$ 0.27 <sup>*</sup>  |
| 重度组        | 26 | 0.29 $\pm$ 0.08               | 2.07 $\pm$ 0.32               |
| <i>F</i> 值 |    | 45.555                        | 62.645                        |
| <i>P</i> 值 |    | $<0.001$                      | $<0.001$                      |

注:与重度组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

3. 血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平与 ACI 严重程度的关系:Pearson 相关性分析显示,血清 lncRNA XIST 与 NIHSS 评分呈负相关( $r=-0.467$ , $P<0.001$ );血清 miR-15b 与 NIHSS 评分呈正相关( $r=0.526$ , $P<0.001$ )。

4. 血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平对 ACI 发生风险的预测价值:ROC 曲线结果显示,血清 lncRNA XIST 表达量截断值为 0.72 时,预测 ACI 发生风险 AUC 为 0.74(95% *CI*:2.354~4.212),敏感度和特异性分别为 77.42% 和 70.35%;血清 miR-15b 表达量截断值为 1.35 时,预测 ACI 发生风险 AUC 为 0.71(95% *CI*:1.479~3.268),敏感度和特异性分别为 74.29% 和 69.35%;两者联合检测预测 ACI 发生风险 AUC 为 0.78(95% *CI*:2.527~4.136),敏感度和特异性分别为 79.46% 和 71.38%。

5. 血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平与 ACI 患者临床资料的关系:根据 ROC 曲线分析血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达预测 ACI 的截断值,血清 lncRNA XIST $\geq$ 0.72 为高表达, $<0.72$  为低表达;血清 miR-15 $\geq$ 1.35 为高表达, $<1.35$  为低表达。血清 lncRNA XIST、miR-15b 高表达与低表达患者的脑梗死范围、牛津郡社区卒中计划(Oxfordshire community stroke project, OCSF)、血脂异常比较,差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),见表 3。

6. 影响 ACI 发生的多因素 logistic 回归分析:多因素 logistic 回归分析显示,血脂异常( $OR=3.380$ ,95% *CI*:1.338~8.543)、血清 lncRNA XIST( $OR=7.576$ ,95% *CI*:4.110~13.965)、血清 miR-15b( $OR=8.449$ ,95% *CI*:5.085~14.036)是影响 ACI 发生的独立危险因素( $P$  均 $<0.05$ ),见表 4。

讨 论

本研究显示,观察组患者血清 lncRNA XIST 表达显著低于对照组,其中重度组低于中度组和轻度

表 3 血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平与 ACI 患者临床资料的关系[例(%)]

| 项目            | lncRNA XIST |           | $\chi^2$ 值 | P 值   | miR-15b   |           | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|---------------|-------------|-----------|------------|-------|-----------|-----------|------------|-------|
|               | 高表达         | 低表达       |            |       | 高表达       | 低表达       |            |       |
| 男性            | 38(61.29)   | 49(58.33) | 0.130      | 0.719 | 52(59.09) | 35(60.34) | 0.023      | 0.880 |
| 合并高血压         | 8(12.90)    | 11(12.10) | 0.545      | 0.461 | 12(13.63) | 7(12.07)  | 2.025      | 0.155 |
| 合并糖尿病         | 9(14.52)    | 12(14.29) | 0.114      | 0.735 | 13(14.77) | 8(13.79)  | 2.111      | 0.146 |
| 合并冠心病         | 12(19.35)   | 15(17.86) | 0.038      | 0.845 | 17(19.32) | 10(17.24) | 1.046      | 0.307 |
| 病灶部位          |             |           | 0.634      | 0.889 |           |           | 0.697      | 0.874 |
| 基底节           | 26(41.94)   | 30(35.71) |            |       | 32(36.36) | 24(41.38) |            |       |
| 脑干            | 2(3.23)     | 3(3.57)   |            |       | 5(5.68)   | 2(3.45)   |            |       |
| 脑叶            | 28(45.15)   | 41(48.81) |            |       | 42(47.73) | 27(46.55) |            |       |
| 胼胝体           | 6(9.68)     | 10(11.91) |            |       | 9(10.23)  | 5(8.62)   |            |       |
| 脑梗死范围         |             |           | 7.146      | 0.028 |           |           | 6.726      | 0.034 |
| 腔隙性脑梗死        | 40(64.52)   | 42(50.00) |            |       | 43(48.86) | 41(70.69) |            |       |
| 小梗死           | 15(24.19)   | 17(20.24) |            |       | 25(28.41) | 12(20.69) |            |       |
| 大梗死           | 7(11.29)    | 25(29.76) |            |       | 20(22.73) | 5(8.62)   |            |       |
| OCSF 分型       |             |           | 5.943      | 0.015 |           |           | 6.957      | 0.008 |
| 完全及部分前循环梗死    | 25(40.32)   | 51(60.71) |            |       | 53(60.23) | 22(37.93) |            |       |
| 后循环供血区及腔隙性脑梗死 | 37(59.68)   | 33(39.29) |            |       | 35(39.77) | 36(62.07) |            |       |
| 血脂异常          | 28(45.16)   | 53(63.10) | 4.645      | 0.031 | 56(63.64) | 25(43.10) | 5.967      | 0.015 |

表 4 影响 ACI 发生的多因素 logistic 回归分析

| 变量             | 赋值                             | B 值   | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   | OR 值  | 95% CI         |
|----------------|--------------------------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|----------------|
| 血脂异常           | 0 = 否, 1 = 是                   | 1.218 | 0.473 | 6.631           | 0.010 | 3.380 | 1.338 ~ 8.543  |
| 血清 lncRNA XIST | 0 = $\geq 0.72$ , 1 = $< 0.72$ | 2.025 | 0.312 | 42.125          | 0.000 | 7.576 | 4.110 ~ 13.965 |
| 血清 miR-15b     | 0 = $< 1.35$ , 1 = $\geq 1.35$ | 2.134 | 0.259 | 67.887          | 0.000 | 8.449 | 5.085 ~ 14.036 |

组,且中度组低于轻度组;血清 miR-15b 表达显著高于对照组,其中重度组高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组( $P$  均  $< 0.05$ )。说明血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达可能与 ACI 的发生及其神经功能缺损程度有关,推测血清 lncRNA XIST、miR-15b 参与了脑梗死神经损伤病理过程。Pearson 相关性分析显示,血清 lncRNA XIST 与 NIHSS 评分呈负相关;血清 miR-15b 与 NIHSS 评分呈正相关,说明血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达与 ACI 患者神经功能缺损密切相关,可作为评估 ACI 患者病情程度的重要参考指标之一。多因素 logistic 回归分析显示,血脂异常、血清 lncRNA XIST 表达下调、血清 miR-15b 表达上调是影响 ACI 发生的独立危险因素,说明血脂异常和血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达与 ACI 发生密切相关。主要因为脂糖代谢紊乱,可引起其代谢产物沉积血管壁,导致血管斑块或血栓形成,导致血管粥样硬化,加剧脑组织缺氧缺血,进而导致 ACI 进展<sup>[11,12]</sup>。miRNA 可通过抑制、降解蛋白质翻译、转录,参与调节细胞增殖、分化、凋亡,参与神经系统发育及功能的形成过程,在血管内皮细胞增殖、凋亡、侵袭等多种生物学行为中发挥重要作用<sup>[13,14]</sup>。

侧支循环建立是保证 ACI 患者缺血区血流灌注的关键,良好的侧支循环可促进 ACI 患者神经功能恢复,ACI 患者 miR-15b 表达上调,且随着神经缺损程度的加重而升高,说明 miR-15b 表达可通过影响侧支循环建立,进而参与神经功能损伤过程<sup>[15,16]</sup>。lncRNA 是长度为 200 nt 的长链非编码 RNA,脑血管内皮细胞缺血后 lncRNA XIST 表达降低,在细胞增殖、分化、细胞凋亡等过程起到重要作用。ACI 后 lncRNA XIST 可通过调节血管内皮生长因子信号通路,抑制血管生成,进而影响侧支循环的建立<sup>[17,18]</sup>。而 lncRNA 可通过竞争性抑制 miRNA 功能而间接解除 miRNA 对功能蛋白的抑制作用,进而调节缺血脑损伤,因此,脑缺血后 lncRNA 表达下调,参与早期神经缺损过程<sup>[19,20]</sup>。

另外,血清 lncRNA XIST、miR-15b 联合检测预测 ACI 发生风险的敏感度为 79.46%,说明血清 lncRNA XIST、miR-15b 水平对于 ACI 发生具有重要预测价值,可为临床 ACI 防治提供重要指导依据。这可能是因为血清 lncRNA XIST、miR-15b 表达可反映神经损伤病理过程,可为 ACI 病情评估提供指导依据,为 ACI 早期神经损伤评估提供生物学指标,指

导临床干预及治疗,降低 ACI 发生风险<sup>[21,22]</sup>。

# 参 考 文 献

- 田金英,李卫. 脑梗死患者血浆 lncRNA-MALAT1 水平与颈总动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11):1932-1936.
  - Yao D, Lin Z, Zhan X, et al. Identifying potential functional lncRNAs in metabolic syndrome by constructing a lncRNA-miRNA-mRNA network[J]. J Hum Genet, 2020, 65(11): 927-938.
  - Wang C, Dong J, Sun J, et al. Silencing of lncRNA XIST impairs angiogenesis and exacerbates cerebral vascular injury after ischemic stroke[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26(2): 148-160.
  - 杨仕良,谢钊铭,杜鹃. 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[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(1): 41-45.
  - Chen X, Yang L, Ge D, et al. Long non-coding RNA XIST promotes osteoporosis through inhibiting bone marrow mesenchymal stem cell differentiation[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 803-811.
  - Zhou Y, Fan RG, Qin CL, et al. LncRNA-H19 activates CDC42/PAK1 pathway to promote cell proliferation migration and invasion by targeting miR-15b in hepatocellular carcinoma[J]. Genomics, 2019, 111(6): 1862-1872.
  - 周林甫. 急性脑梗死患者血清微小 RNA-124 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 水平与预后相关[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(1): 59-63.
  - Lan F, Zhang X, Li H, et al. Serum exosomal lncRNA XIST is a potential non-invasive biomarker to diagnose recurrence of triple-negative breast cancer[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(16): 7602-7607.
  - Liu X, Song W, Zhang X, et al. Downregulating lncRNA XIST attenuated contrast-induced nephropathy injury via regulating miR-133a-3p/NLRP3 axis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(2): 440-453.
  - 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.
  - Liu M, Zhu H, Li Y, et al. Expression of serum lncRNA-Xist in patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with pregnancy outcome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(3): 372-376.
  - Ma L, Liu J, Xiao E, et al. MiR-15b and miR-16 suppress TGF- $\beta$ 1-induced proliferation and fibrogenesis by regulating LOXL1 in hepatic stellate cells[J]. Life Sci, 2021, 270(8): 119144.
  - 邢益桓. lncRNA XIST 介导的 ceRNA 调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(9): 1062-1067.
  - 王丹蕾,薛峥,覃奇雄,等. miR-218-5p 改善帕金森病小鼠多巴胺能神经元变性[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(5): 249-253.
  - Shen C, Li J. LncRNA XIST silencing protects against sepsis-induced acute liver injury via inhibition of BRD4 expression[J]. Inflammation, 2021, 44(1): 194-205.
  - 梁晓雪,朱雨岚. 急性脑梗死与长链非编码 RNA 的相关研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(5): 321-324.
  - Yang Y, Liu Y, Li Y, et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3404-3415.
  - Liu H, Wang YW, Chen WD, et al. Iron accumulation regulates osteoblast apoptosis through lncRNA XIST/miR-758-3p/caspase 3 axis leading to osteoporosis[J]. IUBMB Life, 2021, 73(2): 432-443.
  - Chen X, Ma F, Zhai N, et al. Long non-coding RNA XIST inhibits osteoblast differentiation and promotes osteoporosis via Nrf2 hyperactivation by targeting CUL3[J]. Int J Mol Med, 2021, 48(1): 137.
  - 黄宝和,是明启,张弘娟,等. 急性脑梗死患者血清中 miR-15b 表达变化及临床意义[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(8): 843-847.
  - Swellam M, El Magdoub HM, Shawki MA, et al. Clinical impact of lncRNA XIST and lncRNA NEAT1 for diagnosis of high-risk group breast cancer patients[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(5): 100709.
  - Ocadiz-Delgado R, Lizcano-Meneses S, Trejo-Vazquez JA, et al. Circulating miR-15b miR-34a and miR-218 as promising novel early low-invasive biomarkers of cervical carcinogenesis[J]. APMIS, 2021, 129(2): 70-79.
- (2022-03-08 收稿 2024-03-25 修回)

(上接第 518 页)

- Li T, Wang P, Wang X, et al. Inflammation and Insulin Resistance in Diabetic Chronic Coronary Syndrome Patients[J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2808.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism[J]. Circulation, 2008, 117(12): 1610-1619.
- Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis M, et al. Relation of admission glucose levels, short- and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(9): 1306-1310.
- Ishihara M. Acute Hyperglycemia in Patients With Acute Myocardial Infarction[J]. Circ J, 2012, 76(3): 563-571.
- Stegenga ME, Van Der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans[J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1807-1812.
- Sarazawa K, Nakano A, Uzui H, et al. Acute hyperglycemia causes microvascular damage, leading to poor functional recovery and remodeling in patients with reperused ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Nucl Cardiol, 2012, 19(3): 507-514.
- Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute Hyperglycemia Attenuates Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans In Vivo[J]. Circulation, 1998, 97(17): 1695-1701.
- Ansley DM, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart[J]. J Pathol, 2013, 229(2): 232-241.
- Bogar K, Brensinger CM, Hennessy S, et al. Climate Change and Ambient Temperature Extremes: Association With Serious Hypoglycemia, Diabetic Ketoacidosis, and Sudden Cardiac Arrest/Ventricular Arrhythmia in People With Type 2 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(11): e171-173.
- International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 385-396.
- Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(5): 655-662.
- Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(11): 647-661.
- 李军,陈弘东,谭方,等. 2 型糖尿病患者血清钙卫蛋白水平变化与心血管并发症有关[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(5): 397-401, 408.
- 刘利慧,周波,王霜,等. 伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 310-314.
- Gencer B, Rigamonti F, Nanchen D, et al. Prognostic values of fasting hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndrome: A prospective cohort study[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9(6): 589-598.

(2024-08-12 收稿 2024-09-15 修回)