

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.002

神经系统疾病专题

血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平与急性脑梗死患者神经功能缺损的关系及对预后的预测价值

翟昱, 王芳, 沈红先, 李晓溪, 高凤娟, 倪军



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82271335)

作者单位: 210008 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院急诊科(翟昱、王芳、沈红先、李晓溪、高凤娟), 检验科(倪军)

通信作者: 李晓溪, E-mail: lixiaoxi0313@163.com

【摘要】目的 探讨血清长链非编码核糖核酸尿路上皮癌胚抗原 1(LncRNA UCA1)、神经元 PAS 结构域蛋白 4(NPASDP4)水平与急性脑梗死(ACI)患者神经功能缺损的关系及对预后的预测价值。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月南京大学医学院附属鼓楼医院急诊科收治的 ACI 患者 163 例(ACI 组),根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度($n=32$)、中度($n=73$)、重度缺损亚组($n=58$),另选取同期健康体检者 65 例作为健康对照组。根据 ACI 患者 90 d 预后分为不良预后亚组 52 例、良好预后亚组 111 例。采用实时荧光定量聚合酶链式反应与酶联免疫吸附法,检测血清 LncRNA UCA1 与 NPASDP4 水平。Spearman 相关性分析血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平与 ACI 患者 NIHSS 评分的相关性。多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者不良预后的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 预测 ACI 患者不良预后的价值。**结果** 与健康对照组比较,ACI 组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平升高($t/P=20.114/<0.001$ 、 $15.711/<0.001$)。血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平重度缺损亚组>中度缺损亚组>轻度缺损亚组($F/P=187.914/<0.001$ 、 $195.031/<0.001$)。ACI 患者血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r/P=0.759/<0.001$ 、 $0.773/<0.001$)。随访 90 d,与良好预后亚组比较,不良预后亚组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平升高($t/P=6.963/<0.001$ 、 $6.515/<0.001$)。年龄大、NIHSS 评分增加、LncRNA UCA1 和 NPASDP4 升高为 ACI 患者不良预后的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.107(1.043\sim 1.176)$ 、 $1.098(1.049\sim 1.150)$ 、 $3.479(1.941\sim 6.235)$ 、 $1.959(1.398\sim 2.745)$]。血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 及二者联合预测不良预后的 AUC 分别为 0.777、0.789、0.870,二者联合大于血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 单独预测的 AUC($Z/P=3.312/0.001$ 、 $2.721/0.007$)。**结论** 血清 LncRNA UCA1 表达、NPASDP4 水平升高与 ACI 患者神经功能缺损加重和不良预后密切相关,血清 LncRNA UCA1 联合 NPASDP4 水平预测 ACI 患者不良预后的效能较高。

【关键词】 急性脑梗死;长链非编码核糖核酸尿路上皮癌胚抗原 1;神经元 PAS 结构域蛋白 4;神经功能缺损;预后

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

Relationship between serum LncRNA UCA1 and NPASDP4 levels and neurological deficits in patients with acute cerebral infarction and their predictive value for prognosis Zhai Yu*, Wang Fang, Shen Hongxian, Li Xiaoxi, Gao Fengjuan, Ni Jun. * Department of Emergency, Nanjing University Medical School Affiliated Drum Tower Hospital, Jiangsu Province, Nanjing 210008, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82271335)

Corresponding author: Li Xiaoxi, E-mail: lixiaoxi0313@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of long non coding ribonucleic acid urothelial carcinoma antigen 1 (LncRNA UCA1) and neuronal PAS domain protein 4 (NPADP4) and neurological dysfunction in patients with acute cerebral infarction (ACI), and their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 163 patients with acute cerebral infarction (ACI) admitted to the Emergency Department of Nanjing University Medical School Affiliated Drum Tower Hospital from January 2021 to June 2023 (ACI group)[32 cases in mild, 73 cases in moderate, and 58 cases in severe defect subgroups, respectively] and 65 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period (control group) were selected. ACI patients were divided into poor and good prognosis subgroups based on their 90-day prognosis, with 52 cases and 111 cases in each subgroup. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction

and enzyme linked immunosorbent assay were used to detect the levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4. Spearman correlation analysis was conducted to investigate the correlation between serum LncRNA UCA1, NPADP4 levels and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of ACI patients. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors contributing to poor prognosis in ACI patients, and ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 for poor prognosis in ACI patients. **Results** Compared with the control group, the levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 increased in the ACI group ($t/P = 20.114 / < 0.001, 15.711 / < 0.001$). The levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 were higher in the severe defect subgroup than in the moderate defect subgroup than in the mild defect subgroup ($F/P = 187.914 / < 0.001, 195.031 / < 0.001$). The levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 in ACI patients were positively correlated with NIHSS scores ($r/P = 0.759 / < 0.001, 0.773 / < 0.001$). After a 90 day follow up, the incidence of poor prognosis in 163 patients with ACI was 31.90% (52/163). Compared with the good prognosis subgroup, the levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 were elevated in the poor prognosis subgroup ($t/P = 6.963 / < 0.001, 6.515 / < 0.001$). The independent risk factors for poor prognosis in ACI patients were age, increased NIHSS score, elevated LncRNA UCA1 and NPADP4 [OR(95% CI) = 1.107 (1.043 - 1.176), 1.098 (1.049 - 1.150), 3.479 (1.941 - 6.235), 1.959 (1.398 - 2.745)]. The AUC predicted by serum LncRNA UCA1, NPADP4, and their combination were 0.777, 0.789, and 0.870, respectively. The AUC predicted by their combination was greater than that predicted by serum LncRNA UCA1 and NPADP4 alone ($Z/P = 3.312 / < 0.05, 2.721 / < 0.05$). **Conclusion** Elevated levels of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 are closely associated with worsening neurological deficits and poor prognosis in ACI patients. The combination of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 levels has high value in predicting poor prognosis in ACI patients.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Long non coding ribonucleic acid urothelial carcinoma antigen 1; Neuronal PAS domain protein 4; Neurological deficit; Prognosis

卒中是我国居民脑血管疾病发生残疾和死亡的主要原因,其中急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)占有卒中病例的80%^[1-2]。尽管各种治疗策略不断优化和进步,但仍有部分患者预后较差^[3-4]。神经炎性反应和神经元损伤参与ACI发生发展^[5]。尿路上皮癌胚抗原1(urothelial carcinoma antigen 1, UCA1)是一种炎性反应相关长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA),通过靶向相关微小RNA(microRNA, miRNA)发挥促进神经炎性反应的作用^[6-7]。其在ACI患者血清中表达升高^[8]。神经元PAS结构域蛋白4(neuronal PAS domain protein 4, NPASDP4)是一种转录因子,具有调节突触形成、维持神经元稳态等多种神经保护作用^[9]。实验报道,NPASDP4在大脑中动脉梗死大鼠脑组织中表达上调^[10]。然而关于血清LncRNA UCA1、NPASDP4水平与ACI患者神经功能缺损的关系及对预后的预测价值尚不清楚,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年1月—2023年6月南京大学医学院附属鼓楼医院急诊科收治的ACI患者163例(ACI组),符合ACI诊断标准^[11],女52例、男111例,年龄31~85(58.32 ± 10.12)岁;TOAST分型:不明原因型者47例,心源性栓塞者45例,大动脉闭塞型者61例,小动脉闭塞型者5例,其他原因型者5例;卒中分布:前循环者48例,后循环者115例;美国国立卫

生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分^[12] 1~42分,中位数13(5, 27)分。以NIHSS评分再分为轻度缺损亚组(NIHSS评分≤4分, 32例)、中度缺损亚组(NIHSS评分5~20分, 73例)、重度缺损亚组(NIHSS评分≥21分, 58例)。另选取同期健康体检者65例作为健康对照组,女21例、男44例,年龄24~81(58.12 ± 8.13)岁;2组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(20201105009),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄>18岁;②首次脑卒中;③发病至入院时间≤24h;④临床资料完备。(2)排除标准:①其他脑血管疾病,如短暂性脑缺血发作、脑出血、动脉瘤压迫、动静脉畸形、无症状性脑血管病、慢性脑缺血等;②既往脑血管疾病史;③合并双相情感障碍、癫痫、帕金森病、精神分裂症、阿尔茨海默病等神经系统疾病;④自身免疫性疾病、恶性肿瘤;⑤伴有严重心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能损害;⑥滥用抗精神病药物史;⑦入院时有脑出血/出血倾向或严重凝血障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清LncRNA UCA1、NPASDP4水平检测:于患者入院时和健康者体检时采集其空腹肘静脉血3ml,离心留取上层血清分别保存于2支试剂管中备用。1份血清利用上海奥陆生物科技有限公司提供的

TRIzol试剂(编号 NR0002)提取总 RNA,通过上海必宝生物科技有限公司提供的 Takara 试剂(编号 R001A)逆转录为互补 DNA,并以此为模板,参考 SYBR[®] Premix Ex Taq[™]试剂(武汉科昊佳生物科技有限公司,DRR041A)说明书构建实时荧光定量聚合酶链式反应体系(20 μl):模板 DNA 1 μl、SYBR Green Master Mix (No Rox) 10 μl、上游引物 1 μl、下游引物 1 μl、无菌超纯水 7 μl;反应条件:95℃ 10 min 1 次,然后进行 40 次循环(97℃ 10 s、60℃ 10 s、70℃ 30 s)。以 GAPDH 为内参,2^{-ΔΔCT}法计算血清 LncRNA UCA1 水平。LncRNA UCA1 上游引物:5'-CATGCTTGACACTTGGTGCC-3',下游引物:5'-GGTCGCAGGTGGATCTCTTC-3';GAPDH 上游引物:5'-TGACCACAGTCCATGC-CATCAC-3',下游引物:5'-GCCTGCTTCACCACCTTCT-TGA-3'。另 1 份血清利用南京赛泓瑞生物科技有限公司提供的 NPASDP4 酶联免疫吸附法试剂盒(编号 SEH526Mu03)检测 NPASDP4 水平。

1.3.2 预后及分组:ACI 患者均参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[11]接受相关治疗,出院后通过门诊复查或电话随访 90 d,根据改良 Rankin 量表评估神经功能缺损程度^[13],并分为不良预后亚组 52 例(>2 分)和良好预后亚组 111 例(≤2 分)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析和 GraphPad Prism 8.0 软件制图。计数资料以频数或率(%)表示,比较使用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或趋势方差分析,组间两两比较使用 LSD 检验;Spearman 相关性分析血清 LncRNA UCA1 和 NPASDP4 水平与 ACI 患者 NIHSS 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者不良预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平对 ACI 患者不良预后的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平比较 ACI 组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平为(3.07 ± 1.16)、(5.48 ± 1.96) μg/L,显著高于健康对照组的(1.03 ± 0.36)、(2.39 ± 0.99) μg/L,差异有统计学意义(*t*/*P* = 20.114/ < 0.001, 15.711/ < 0.001)。

2.2 3 亚组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平比较 重度缺损亚组血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平 [(4.01 ± 0.85)、(7.27 ± 1.55) μg/L] > 中度缺损亚组 [(2.96 ± 0.80)、(5.02 ± 1.11) μg/L] > 轻度缺损亚组 [(1.63 ± 0.62)、(3.30 ± 1.15) μg/L],差异有统

计学意义(*F*/*P* = 187.914/ < 0.001, 195.031/ < 0.001)。

2.3 ACI 患者 NIHSS 评分与血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平相关分析 Spearman 相关性分析结果,ACI 患者 NIHSS 评分与血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平呈正相关(*r* = 0.759、0.773, *P* 均 < 0.001)。

2.4 不同预后 ACI 患者临床/病理资料比较 随访 90 d,163 例 ACI 患者出现不良预后 52 例(31.90%),其中重度神经功能缺损 14 例、中度神经功能缺损 28 例、轻度神经功能缺损 10 例。与良好预后亚组比较,不良预后亚组患者年龄、糖尿病占比、NIHSS 评分、LncRNA UCA1、NPASDP4 升高(*P* < 0.05),2 亚组患者性别、高血压、高脂血症、冠心病、心房颤动、吸烟、饮酒占比等比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.5 ACI 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析 以 ACI 患者不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄增大、NIHSS 评分增加、LncRNA UCA1 升高、NPASDP4 升高为 ACI 患者不良预后的独立危险因素(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 ACI 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate Logistic regression analysis of adverse prognosis in ACI patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.102	0.031	11.128	0.001	1.107	1.043 ~ 1.176
糖尿病	0.728	0.682	1.140	0.286	2.071	0.544 ~ 7.883
NIHSS 评分增加	0.094	0.023	16.042	< 0.001	1.098	1.049 ~ 1.150
LncRNA UCA1 升高	1.247	0.298	17.548	< 0.001	3.479	1.941 ~ 6.235
NPASDP4 升高	0.672	0.172	15.266	< 0.001	1.959	1.398 ~ 2.745

2.6 血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平预测 ACI 患者不良预后的价值分析 绘制血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平单独与联合预测 ACI 患者不良预后的 ROC 曲线,并计算和比较曲线下面积(area under the curve,AUC),结果显示血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 及二者联合预测的 AUC 分别为 0.777、0.789、0.870,二者联合大于血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 单独预测的 AUC(*Z* = 3.312、2.721, *P* = 0.001、0.007),见表 3 和图 1。

3 讨论

ACI 是脑血管阻塞引起特定脑区局部血流急剧减少而导致相应神经功能缺损的疾病,其特点包括突发性言语不清、肢体无力或麻木、面部歪斜、视力模糊、意识丧失等,严重时可危及生命^[2]。目前临床针对 ACI 主要依靠静脉溶栓和血管内治疗,但现有治疗方法仍

表 1 不良预后亚组与良好预后亚组 ACI 患者临床/病理资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical/pathological data between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup of ACI patients

项目		良好预后亚组 (n = 111)	不良预后亚组 (n = 52)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	77 (69.37)	34 (65.38)	0.259	0.611
	女	34 (30.63)	18 (34.62)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		56.19 \pm 10.01	62.89 \pm 8.86	4.113	<0.001
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		145.81 \pm 11.58	147.10 \pm 13.85	0.620	0.536
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		91.27 \pm 13.14	94.69 \pm 11.11	1.624	0.106
血管危险因素 [例 (%)]	高血压	53 (47.75)	32 (61.54)	2.699	0.100
	高脂血症	48 (43.24)	24 (46.15)	0.122	0.727
	糖尿病	15 (13.51)	15 (28.85)	5.543	0.019
	冠心病	9 (8.11)	4 (7.69)	0.000	1.000
	心房颤动	6 (5.41)	4 (7.69)	0.047	0.828
	吸烟	44 (39.64)	23 (44.23)	0.308	0.579
	饮酒	41 (36.94)	20 (38.46)	0.035	0.851
TOAST 分型 [例 (%)]	不明原因型	33 (29.73)	14 (26.92)	2.811	0.590
	其他原因型	3 (2.70)	2 (3.85)		
	心源性栓塞	33 (29.73)	12 (23.08)		
	大动脉闭塞型	40 (36.04)	21 (40.38)		
	小动脉闭塞型	2 (1.80)	3 (5.77)		
卒中分布 [例 (%)]	前循环	34 (30.63)	14 (26.92)	0.234	0.628
	后循环	77 (69.37)	38 (73.08)		
NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		12.59 \pm 10.71	25.13 \pm 12.56	6.222	<0.001
治疗方式 [例 (%)]	静脉溶栓	77 (69.37)	34 (65.38)	0.396	0.820
	机械取栓	19 (17.12)	11 (21.15)		
	桥接治疗	15 (13.51)	7 (13.46)		
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		4.61 \pm 1.06	4.76 \pm 1.04	0.827	0.409
三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.68 \pm 0.23	1.78 \pm 0.63	1.091	0.280
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.25 \pm 0.23	1.20 \pm 0.12	1.808	0.073
低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		2.86 \pm 0.71	3.03 \pm 0.54	1.563	0.120
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		238.05 \pm 83.28	225.00 \pm 36.26	1.393	0.166
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		7.48 \pm 1.81	8.02 \pm 2.64	1.322	0.190
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)		143.00 \pm 19.51	138.99 \pm 13.11	1.548	0.124
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		317.90 \pm 85.26	331.07 \pm 55.00	1.185	0.238
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		72.10 \pm 17.45	77.54 \pm 19.72	1.778	0.077
LncRNA UCA1 ($\bar{x} \pm s$)		2.69 \pm 0.98	3.89 \pm 1.10	6.963	<0.001
NPASDP4 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		4.87 \pm 1.80	6.78 \pm 1.64	6.515	<0.001

表 3 血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平对 ACI 患者不良预后的预测价值

Tab. 3 The predictive value of serum LncRNA UCA1 and NPADP4 levels for adverse prognosis in ACI patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA UCA1	3.12	0.777	0.705 ~ 0.838	0.846	0.532	0.378
NPASDP4	5.09 $\mu\text{g/L}$	0.789	0.718 ~ 0.849	0.769	0.645	0.414
二者联合		0.870	0.808 ~ 0.917	0.808	0.811	0.619

然难以完全恢复已经损伤的神经功能,部分患者常遗留严重的功能障碍,面临高残疾和高死亡风险^[14]。因此早期评估 ACI 患者神经功能缺损程度和预后,对指导临床制定个性化治疗方案、康复计划及促进预后改善具有重要意义。

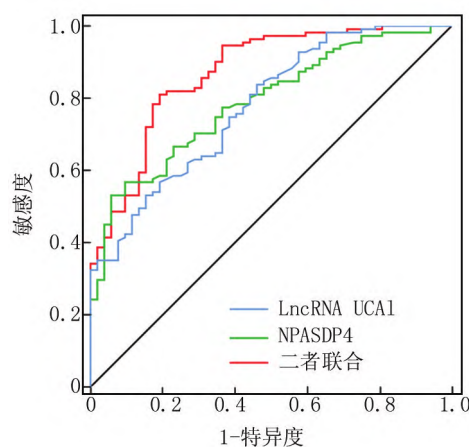


图 1 血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平预测 ACI 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting poor prognosis in ACI patients based on serum LncRNA UCA1 and NPADP4 levels

目前研究认为, 炎症反应在 ACI 发生及发展过程中发挥至关重要的作用, 炎症反应不仅能促进动脉粥样硬化斑块、血栓形成导致 ACI 发生, 还能损害神经系统功能导致神经功能缺损加重和预后不良^[5]。LncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 能作为竞争性内源性 RNA 与 miRNA 竞争结合, 通过调控炎症反应等参与 ACI 进展^[15]。LncRNA UCA1 定位于人染色体 19p13.12 处, 是最早在膀胱移行细胞癌中发现的 LncRNA, 近年研究发现 LncRNA UCA1 不仅能作为癌基因参与恶性肿瘤发生发展过程, 还在炎症反应中发挥重要作用^[16]。帕金森病大鼠脑中 LncRNA UCA1 高表达, 下调 LncRNA UCA1 能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 减轻神经炎症反应和损伤^[17]; 敲低 LncRNA UCA1 能靶向 miR-671-5p/核转运蛋白亚基 $\alpha 4$ 通路, 抑制神经元炎症反应和凋亡^[18]。这说明 LncRNA UCA1 参与神经炎症反应过程。LncRNA UCA1 在脑缺血缺氧细胞中表达上调, 抑制 LncRNA UCA1 能靶向 miR-18a/Y 染色体性别决定区-盒转录因子 6 减轻神经元缺氧损伤^[19]。最近 Yan 等^[8]报道 ACI 患者血清 LncRNA UCA1 水平升高。因此推测血清 LncRNA UCA1 水平可能影响 ACI 患者神经功能缺损和预后。本研究结果显示, 血清 LncRNA UCA1 水平升高会加重 ACI 患者神经功能缺损和增加不良预后风险。可能的原因如下: LncRNA UCA1 能促进炎症反应信号通路(如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B)增强, 加剧神经系统炎症反应^[17], 并靶向下调 miR-18a-5p 促进神经炎症反应和神经细胞凋亡, 进而导致神经功能缺损加重和预后不良^[8]; LncRNA UCA1 能增强半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 等凋亡蛋白表达, 诱导更多的神经细胞凋亡, 最终导致病情加重和预后不良^[20]。

NPASDP4 是 bHLH-PAS (basic helix-loop-helix/Per-ARNT-SIM) 蛋白家族的一种活性依赖性转录因子, 主要表达于调节记忆、情绪、行为、新功能和嗅觉的神经区域, 在正常未受刺激的大脑中 NPASDP4 呈低水平表达, 但当神经元受到刺激、损伤后, NPASDP4 可以被大量驱动表达, 并通过神经元细胞类型特异性方式调节抑制性和兴奋性突触形成、控制脑源性神经营养因子表达等, 维持神经系统稳定性^[9]。氯化钴诱导神经元损伤模型中, NPASDP4 过表达能保护神经细胞免受内源性和外源性神经毒素侵害, 以维持神经元存活^[21]。敲除缺血性脑损伤小鼠神经元 NPASDP4 基因, 可导致神经胶质细胞活化并释放炎症因子, 促进神经系统炎症反应和神经元凋亡^[22]。这些研究表明

NPASDP4 具有重要的神经保护作用。最近 Xu 等^[23]研究指出, 血清 NPASDP4 水平升高与 ACI 患者认知功能障碍发生有关。然而关于血清 NPASDP4 与 ACI 患者神经功能缺损和预后的关系尚未可知。本研究结果显示, 血清 NPASDP4 水平升高会加重 ACI 患者神经功能缺损和增加不良预后风险。可能的原因如下, 血清 NPASDP4 水平升高的机制是针对 ACI 患者神经系统损害的一种代偿反应, 以通过维持神经元间信号传递、营养神经和抑制神经炎症反应等机制发挥重要的神经保护作用, 故血清 NPASDP4 水平升高说明 ACI 患者神经系统损伤更严重, 预后更差^[24-25]。

本研究还发现, 高龄 ACI 患者不良预后风险更高, 考虑与该类患者伴有多种基础疾病且身体状态较差有关^[26-27]。ROC 曲线显示, 血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 联合预测 ACI 患者不良预后的 AUC 大于血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平单独预测。这说明检测血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 可以更准确地预测 ACI 患者预后。

综上, ACI 患者血清 LncRNA UCA1、NPASDP4 水平升高, 与神经功能缺损程度和不良预后有关, 血清 LncRNA UCA1 联合 NPASDP4 水平对 ACI 患者不良预后具有较高的预测价值。但本研究结果仍需多中心研究验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

翟昱: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 王芳: 提出研究思路, 论文审核; 沈红先: 实施研究过程, 数据收集, 分析整理; 李晓溪: 数据收集, 进行统计学分析; 高凤娟: 实施研究过程, 进行文献调研与整理; 倪军: 论文修改

参考文献

- [1] 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]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(7): 485-508. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2023.07.002.
- [2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.
- [3] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组. 急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(11): 641-651. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.11.001.
- [4] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(6): 684-711. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
- [5] 凌霄辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NL-TP3 水平与炎症因子及预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024,

- 23(1):86-92. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.015.
- [6] 曾名望,钟瑞蓬,蓝青海,等.非编码 RNA 在缺血性脑卒中的作用机制研究进展[J].中馈与神经疾病杂志,2022,39(12):1133-1136. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjlbzz.2022.0285.
- [7] Wu B,Zhou X.LncRNA UCA1 could regulate the progression of neuropathic pain by regulating miR-135a-5p[J].Mutat Res,2023,827:111833. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2023.111833.
- [8] Yan J,Gao Y,Huang J,et al.Loss of lncRNA UCA1 ameliorates the injury managed by cerebral ischemia-reperfusion by sponging miR-18a-5p[J].Folia Neuropathol,2023,61(1):77-87. DOI:10.5114/fn.2022.122497.
- [9] 曾宁,李才正,夏勇,等.胞磷胆碱钠片联合电脑认知功能系统训练对脑卒中认知功能障碍患者血清 NPAS4、 γ -GGT 及 ICAM-1 的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(22):2359-2363. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2022.22.003.
- [10] Takahashi H,Asahina R,Fujioka M,et al.Ras-like gem GTPase induced by Npas4 promotes activity-dependent neuronal tolerance for ischemic stroke[J].Proc Natl Acad Sci USA,2021,118(32):e2018850118. DOI:10.1073/pnas.2018850118.
- [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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [12] Lyden P,Brott T,Tilley B,et al.Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. NINDS TPA stroke study group[J].Stroke,1994,25(11):2220-2226. DOI:10.1161/01.str.25.11.2220.
- [13] 张磊,刘建民.改良 Rankin 量表[J].中华神经外科杂志,2012,28(5):512.
- [14] 刘小蒙,李俊玉,何威,等.急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后预测模型的构建及效能评估[J].中华急诊医学杂志,2024,33(1):51-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.01.009.
- [15] 郑继青,刘云,龙耀斌,等.lncRNA 介导 ceRNA 调控网络作用于缺血性脑卒中的作用研究进展[J].中华神经医学杂志,2021,20(11):1160-1166. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20210111-00023.
- [16] 王思宇,王宇.lncRNA UCA1 和 miRNAs 在消化系统肿瘤中的作用机制研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(12):1232-1238. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2021.12.10.
- [17] Cai L,Tu L,Li T,et al.Downregulation of lncRNA UCA1 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease through the inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway[J].Int Immunopharmacol,2019,10(75):105734. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105734.
- [18] Hao Z,Dang W,Zhu Q,et al.Long non-coding RNA UCA1 regulates MPP⁺-induced neuronal damage through the miR-671-5p/KPNA4 pathway in SK-N-SH cells[J].Metab Brain Dis,2023,38(3):961-972. DOI:10.1007/s11011-022-01118-x.
- [19] Tian J,Xu H,Chen G,et al.Roles of lncRNA UCA1-miR-18a-SOX6 axis in preventing hypoxia injury following cerebral ischemia[J].Int J Clin Exp Pathol,2017,10(8):8187-8198.
- [20] Lu M,Sun WL,Shen J,et al.LncRNA-UCA1 promotes PD development by upregulating SNCA[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(22):7908-7915. DOI:10.26355/eurrev_201811_16417.
- [21] Kasai S,Li X,Torii S,et al.Direct protein-protein interaction between Npas4 and IPAS mutually inhibits their critical roles in neuronal cell survival and death[J].Cell Death Discov,2021,7(1):300. DOI:10.1038/s41420-021-00690-y.
- [22] Choy FC,Klaric TS,Leong WK,et al.Reduction of the neuroprotective transcription factor Npas4 results in increased neuronal necrosis, inflammation and brain lesion size following ischaemia[J].J Cereb Blood Flow Metab,2016,36(8):1449-1463. DOI:10.1177/0271678X15606146.
- [23] Xu Z,Weng X,Cao L,et al.Correlation analysis of serum 3-NT, NPASDP4, and S100 β protein levels with cognitive function in patients diagnosed with cerebral infarction[J].Altern Ther Health Med,2024,30(4):54-59.
- [24] Ke W,Zhang W,Chen M,et al.Advances in an immediate-early gene Npas4:Synaptic plasticity and associated neurological disorders[J].Minerva Med,2023,7(24):08743. DOI:10.23736/S0026-4806.23.08743-8.
- [25] 李泽新,庞永斌.血清神经元特异性烯醇化酶神经元 PAS 结构域蛋白 4 谷氨酰转移酶及 S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知功能障碍的关联性分析[J].山西医药杂志,2021,50(7):1108-1111. DOI:10.3969/j.issn.0253-9926.2021.07.022.
- [26] 李波,徐世成,赵安容,等.颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2,miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):600-606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.008.
- [27] 田广益,张中涛,李国龙,等.高脂血症合并急性脑梗死动脉粥样硬化患者 CT 血管造影影像表现及与临床症状和病情相关性[J].临床误诊误治,2023,36(9):95-101. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.09.020.

(收稿日期:2024-05-22)

作者·编者·读者

撤稿声明

卢琳,何杰,李培培等在《疑难病杂志》2020 年第 8 期发表的论文“达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析”,经核查其中的数据存在严重错误,作者和课题组提出撤稿申请,现予以撤稿。

《疑难病杂志》编辑部
2024 年 9 月 18 日