

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.007

神经系统疾病专题

急性脑梗死患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平与预后的关系

张蕊, 张志勇, 张晋霞, 任伯

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20201219)

作者单位: 063000 河北省唐山, 华北理工大学附属医院神经内一科(张蕊、张晋霞、任伯), 神经外科(张志勇)

通信作者: 张蕊, E-mail: zhangruir6529@163.com



【摘要】目的 分析微小 RNA-29c-3p(miR-29c-3p)和鼠双微体 2(MDM2)在急性脑梗死(ACI)患者血清中的水平及二者预测患者预后的临床价值。**方法** 选择 2021 年 7 月—2022 年 7 月在华北理工大学附属医院就诊的 ACI 患者 90 例为 ACI 组,并根据出院后 3 个月改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好亚组 55 例(mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良亚组 35 例(mRS 评分 > 2 分);同期医院健康体检者 90 例为健康对照组。比较所有受试者临床资料及血清 miR-29c-3p、MDM2 水平;Pearson 法分析 ACI 患者血清 miR-29c-3p 和 MDM2 的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后不良的因素;受试者工作特征曲线评价血清 miR-29c-3p、MDM2 水平预测 ACI 患者预后不良的价值。**结果** 与健康对照组比较,ACI 组饮酒史比例、总胆固醇(TC)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、MDM2 水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、miR-29c-3p 水平降低($\chi^2/t/P = 4.472/0.034, 13.357/ < 0.001, 32.246/ < 0.001, 9.948/ < 0.001, 9.435/ < 0.001, 3.254/0.001, 9.467/ < 0.001$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组血清 miR-29c-3p 水平降低,MDM2 水平升高($t/P = 9.480/ < 0.001, 8.599/ < 0.001$);ACI 患者血清 miR-29c-3p 与 MDM2 水平呈负相关($r/P = -0.442/ < 0.001$)。Logistic 回归分析结果表明,血清 hs-CRP 高水平、MDM2 高水平是 ACI 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI) = 1.563(1.181 \sim 2.069), 3.122(1.365 \sim 7.139)$],血清 miR-29c-3p 高水平是其保护因素[$OR(95\%CI) = 0.735(0.569 \sim 0.950)$];血清 miR-29c-3p、MDM2 及二者联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.825、0.831、0.909,二者联合预测价值高于单项检测($Z/P = 2.222/0.026, 2.063/0.039$)。**结论** ACI 患者血清 miR-29c-3p 呈低表达,MDM2 呈高表达,且预后不良 ACI 患者二者水平变化更明显,二者联合对 ACI 患者预后较高预测价值。

【关键词】 脑梗死,急性;微小 RNA-29c-3p;鼠双微体 2;预后

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

The relationship between serum miR-29c-3p, MDM2 levels and prognosis in patients with acute cerebral infarction

Zhang Rui*, Zhang Zhiyong, Zhang Jinxia, Ren Bo. * Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Zhang Rui, E-mail: zhangruir6529@163.com

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20201219)

【Abstract】 Objective To analyze the levels of microRNA-29c-3p (miR-29c-3p) and mouse dimer 2 (MDM2) in the serum of patients with acute cerebral infarction (ACI) and their clinical value in predicting patient prognosis. **Methods** Ninety ACI patients who were treated at the Affiliated Hospital of North China University of Technology from July 2021 to July 2022 were selected as the ACI group, and were divided into a subgroup of 55 patients with good prognosis (mRS score ≤ 2 points) and a subgroup of 35 patients with poor prognosis (mRS score > 2 points) based on the modified Rankin Scale (mRS) score 3 months after discharge; During the same period, 90 patients undergoing health examinations in the hospital were selected as the healthy control group. Compare the clinical data and serum miR-29c-3p and MDM2 levels of all subjects; Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-29c-3p and MDM2 in ACI patients; Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors that affect the poor prognosis of ACI patients; The value of evaluating serum miR-29c-3p and MDM2 levels in predicting poor prognosis in ACI patients using the subject's work characteristic curve. **Results** Compared with the healthy control group, the proportion of drinking history, total cholesterol (TC), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and MDM2 levels in the ACI group increased, while high-density lipoprotein chole-

terol (HDL-C), uric acid (UA), and miR-29c-3p levels decreased ($\chi^2/t/P=4.472/0.034, 13.357/<0.001, 32.246/<0.001, 9.948/<0.001, 9.435/<0.001, 3.254/0.001, 9.467/<0.001$); Compared with the subgroup with good prognosis, the subgroup with poor prognosis showed a decrease in serum miR-29c-3p levels and an increase in MDM2 levels ($t/P=9.480/<0.001, 8.599/<0.001$); There is a negative correlation between serum miR-29c-3p and MDM2 levels in ACI patients ($r/P=-0.442/<0.001$). The results of logistic regression analysis showed that high levels of serum hs-CRP and MDM2 were independent risk factors for poor prognosis in ACI patients [$OR(95\% CI)=1.563(1.181-2.069), 3.122(1.365-7.139)$], and high levels of serum miR-29c-3p were protective factors [$OR(95\% CI)=0.735(0.569-0.950)$]; The area under the curve (AUC) of serum miR-29c-3p, MDM2, and their combination in predicting poor prognosis in ACI patients were 0.825, 0.831, and 0.909, respectively. The combined predictive value of the two tests was higher than that of single tests ($Z/P=2.222/0.026, 2.063/0.039$). **Conclusion** The serum miR-29c-3p expression in ACI patients is low, while MDM2 expression is high, and the changes in levels of the two are more pronounced in ACI patients with poor prognosis. The combination of the two has high predictive value for the prognosis of ACI patients.

[Key words] Cerebral infarction, acute; MicroRNA-29c-3p; Murine double minute 2; Prognosis

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 由脑血管血流供应突然中断引起, 是全球致残事件的主要原因, 其发病率随着社会老龄化的发展而不断升高^[1-2]。尽早识别 ACI、评估患者病情是制定个性化治疗的前提, 对患者的恢复和预后具有重要的临床和社会价值。溶栓是 ACI 常用的治疗方法, 然而, 溶栓虽可有效疏通血管, 但仍存有一定的风险, 且不适用于部分大血管闭塞的患者^[3-4]。即使在适当的治疗窗进行了溶栓治疗, 其预后仍需密切关注^[5]。因此, 寻找更好的评估 ACI 预后的血液生物标志物具有重要临床价值。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类非编码短链 RNA, 通过其靶蛋白调控作用参与癌症及心脑血管等多种疾病的发生、发展^[6]。据报道, 微小 RNA-29c-3p (miR-29c-3p) 低表达不仅提示缺血性脑卒中疾病严重程度较高, 且是患者短期预后不良的危险因素^[7]。鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 是一种原癌基因, 在多种人类癌症中发挥致癌活性^[8]。此外, MDM2 已被证明可通过改变神经元中的氧化还原稳态参与调控大鼠缺血再灌注损伤^[9]。生物学研究预测, miR-29c-3p 和 MDM2 可能存在靶向关系, 然而, miR-29c-3p 和 MDM2 表达在 ACI 中的作用尚不清楚。因此, 现分析 ACI 患者血清 miR-29c-3p、MDM2 表达情况及其与预后的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 7 月—2022 年 7 月华北理工大学附属医院收治的 ACI 患者 90 例为 ACI 组, 其中男 54 例, 女 36 例, 年龄 49~70 (57.52 ± 6.48) 岁。同期医院健康体检者 90 例为健康对照组, 其中男 56 例, 女 34 例, 年龄 47~69 (56.50 ± 6.20) 岁。2 组性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、空腹血糖 (FPG)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-

C)、肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN) 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与健康对照组比较, ACI 组饮酒史比例、总胆固醇 (TC)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平升高 ($P<0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、尿酸 (UA) 水平降低 ($P<0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (LS2021027), 全部受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组和 ACI 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data laboratory indicators between the health control group and the ACI group

项 目	健康对照组 (n=90)	ACI 组 (n=90)	t/χ^2 值	P 值
男/女 (例)	56/34	54/36	0.094	0.760
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.50 ± 6.20	57.52 ± 6.48	1.079	0.282
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.51 ± 3.08	24.27 ± 3.32	0.503	0.616
吸烟史 [例 (%)]	46 (51.11)	35 (38.89)	2.716	0.099
饮酒史 [例 (%)]	15 (16.67)	27 (30.00)	4.472	0.034
高血压史 [例 (%)]	—	54 (60.00)	—	—
糖尿病史 [例 (%)]	—	18 (20.00)	—	—
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.42 ± 1.08	5.73 ± 1.13	1.881	0.062
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.65 ± 0.72	6.24 ± 0.87	13.357	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.59 ± 0.35	1.68 ± 0.37	1.676	0.095
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.48 ± 0.30	1.11 ± 0.22	9.435	<0.001
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.23 ± 0.41	2.34 ± 0.45	1.714	0.088
SCr ($\bar{x} \pm s$, mol/L)	68.32 ± 9.25	71.05 ± 10.54	1.847	0.066
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.48 ± 1.02	5.77 ± 1.41	1.581	0.116
UA ($\bar{x} \pm s$, mol/L)	328.09 ± 49.36	305.36 ± 44.21	3.254	0.001
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	2.59 ± 0.31	7.63 ± 1.45	32.246	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者均符合 ACI 诊断标准^[10], 且经影像学诊断确诊; ②急性发作, 发病到入院时间 < 72 h; ③临床数据完整, 且患者均接受随访。 (2) 排除标准: ①既往有 ACI 病史; ②有静脉溶栓或发病后血栓清除史; ③任何其他中枢神经系统疾病, 如颅内出血、帕金森病或阿尔茨海默病等; ④严

重心脏病、肺部或其他感染性疾病;⑤癌症、自身免疫系统疾病或严重的肝肾功能障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血生化指标检测:采集 ACI 患者入院后 24 h 内、健康者体检时空腹肘静脉血 10 ml,离心留取血清,储存于 -70℃ 冰箱。取血清样本,解冻后采用全自动生化分析仪(型号 Chemray800,购自北京泽平科技有限责任公司)检测 FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、SCr、BUN、UA。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 hs-CRP 水平,试剂盒购自广州宏新生物技术有限公司。

1.3.2 荧光定量 PCR 法检测血清 miR-29c-3p 水平:使用 RNA 提取试剂盒(购自广东固康生物科技有限公司)提取血清总 RNA,逆转录试剂(购自北京泽平科技有限责任公司)对总 RNA 进行逆转录合成 cDNA。随后,采用 PCR 试剂盒(购自广东固康生物科技有限公司)进行扩增,反应体系和反应参数根据试剂盒说明书进行,2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-29c-3p 水平。引物由安徽佰欧晶医学科技有限公司合成。miR-29c-3p 上游引物:5'-GAAGCACCATTGAAATCAG-3' 和下游引物 5'-TTGGCACTAGCACATT-3';内参(U6)上游引物:5'-CTTCACGAATTTGCGTGTCTAT-3' 和下游引物 5'-GCTTCGGCAGCACATATAC-3'。

1.3.3 ELISA 法检测血清 MDM2 水平:采用 ELISA 法测定血清 MDM2 水平,试剂盒购自英国 Biorbyt 公司,于酶标仪(型号 CMax Plus,购自上海实维实验仪器技术有限公司)450 nm 处读取吸光度值,根据标准曲线计算血清 MDM2 水平。

1.3.4 生物信息学评估 miR-29c-3p 和 MDM2 结合位点:经 Starbase 数据库(<https://starbase.sysu.edu.cn>)对 miR-29c-3p 和 MDM2 相互作用位点进行预测。

1.3.5 预后评估:患者出院后 3 个月进行门诊复诊(3 个月内无患者死亡),采用改良 Rankin 量表(mRS)^[11]评估患者 3 个月后神经功能恢复情况。mRS 评分以 2 分为界值,将患者分为预后良好亚组 55 例(mRS 评分≤2 分)和预后不良亚组 35 例(mRS 评分>2 分)。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件分析数据。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;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 法用于分析 ACI 患者血清 miR-29c-3p 和 MDM2 的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后不良的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-29c-3p 和 MDM2 水平预测 ACI 患者预后不良的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-29c-3p、MDM2 水平比较 与健康对照组比较,ACI 组血清 miR-29c-3p 水平降低,MDM2 水平升高(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组和 ACI 组血清 miR-29c-3p、MDM2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum miR-29c-3p and MDM2 levels between healthy control group and ACI group

组 别	例数	miR-29c-3p	MDM2 (μg/L)
健康对照组	90	1.00 ± 0.00	1.21 ± 0.28
ACI 组	90	0.64 ± 0.17	1.68 ± 0.35
<i>t</i> 值		9.467	9.948
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 ACI 患者 2 亚组血清 miR-29c-3p、MDM2 水平比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组血清 miR-29c-3p 水平降低,MDM2 水平升高(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 预后良好亚组和预后不良亚组 ACI 患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum miR-29c-3p and MDM2 levels between ACI patients with good and poor prognosis subgroups in

组 别	例数	miR-29c-3p	MDM2 (μg/L)
预后良好亚组	55	0.78 ± 0.19	1.42 ± 0.29
预后不良亚组	35	0.42 ± 0.15	2.09 ± 0.45
<i>t</i> 值		9.480	8.599
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 ACI 患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平的相关性分析 miR-29c-3p 与 MDM2 有靶向作用位点,见图 1。经 Pearson 法分析,ACI 患者血清 miR-29c-3p 与 MDM2 水平呈负相关(*r* = -0.442, *P* < 0.001)。

Alignment

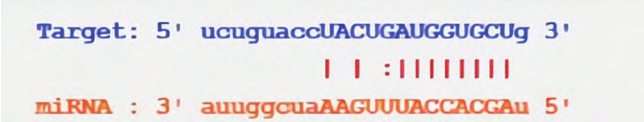


图 1 miR-29c-3p 与 MDM2 的靶向作用位点
Fig. 1 Targeted interaction sites between miR-29c-3p and MDM2

2.4 影响 ACI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以 ACI 患者预后情况为因变量,以上述结果中有统计学意义的指标(饮酒史、TC、HDL-C、UA、hs-CRP、miR-29c-3p、MDM2)作为自变量纳入多因素 Lo-

gistic 回归分析,结果发现,血清 hs-CRP 高水平、MDM2 高水平是 ACI 患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$),miR-29c-3p 高水平是其保护因素 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素

Tab. 4 logistic regression analysis on the influencing factors of poor prognosis in ACI patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
饮酒史	0.604	0.386	2.447	0.118	1.829	0.858 ~ 3.897
TC 高	1.135	0.665	2.913	0.088	3.111	0.845 ~ 11.454
HDL-C 低	0.584	0.336	3.020	0.082	1.793	0.928 ~ 3.464
UA 高	0.980	0.544	3.244	0.072	2.664	0.917 ~ 7.737
hs-CRP 高	0.447	0.143	9.754	0.002	1.563	1.181 ~ 2.069
miR-29c-3p 高	-0.308	0.131	5.524	0.019	0.735	0.569 ~ 0.950
MDM2 高	1.138	0.422	7.278	0.007	3.122	1.365 ~ 7.139

2.5 血清 miR-29c-3p、MDM2 预测 ACI 患者预后不良的价值 绘制血清 miR-29c-3p、MDM2 预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示,血清 miR-29c-3p、MDM2 及二者联合预测 ACI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.825、0.831、0.909,二者联合预测效能优于单项预测 ($Z/P = 2.222/0.026$ 、 $2.063/0.039$),见图 2、表 5。

表 5 血清 miR-29c-3p、MDM2 及二者联合对 ACI 患者预后不良的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum miR-29c-3p, MDM2, and their combination for poor prognosis in ACI patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-29c-3p	0.59	0.825	0.766 ~ 0.887	0.966	0.567	0.533
MDM2 ($\mu\text{g/L}$)	1.79	0.831	0.772 ~ 0.894	0.722	0.822	0.544
二者联合		0.909	0.864 ~ 0.941	0.800	0.922	0.722

3 讨 论

ACI 可导致严重的脑损伤,影响患者的健康和生活质量^[12]。研究显示,ACI 过程中一些 miRNA 表达会随着疾病进展而变化,有望作为疾病的潜在预测指标或新的治疗方向^[13-14]。Song 等^[15]研究表明,血浆 miR-409-3p 在 ACI 中高表达,升高的血浆 miR-409-3p 与疾病严重程度相关。骆嵩等^[16]研究显示,miR-34c 水平可评估 ACI 患者炎症反应和神经缺损的严重程度。miR-29c-3p 是近期发现的一种可参与缺血性脑病发展的 miRNA^[7]。以往研究显示,miR-29c-3p 过表达可通过靶向抑制 10-11 易位蛋白 2 介导帕金森疾病模型小鼠中的自噬,进而改善疾病的发展^[17],表明高

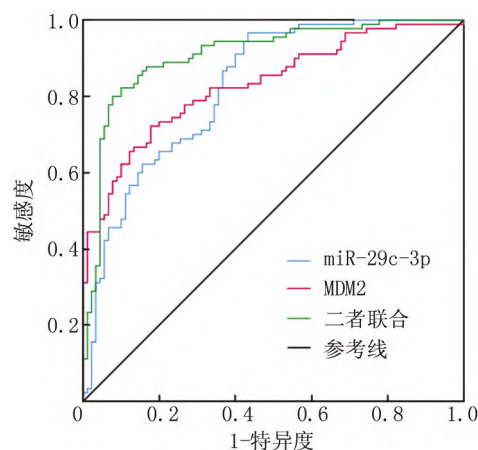


图 2 血清 miR-29c-3p、MDM2 及二者联合预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 2 Serum miR-29c-3p, MDM2, and their combined ROC curve for predicting poor prognosis in ACI patients

水平 miR-29c-3p 对帕金森疾病的进展具有抑制作用。在本研究中,ACI 患者血清 miR-29c-3p 水平较健康者低,与 Wang 等^[17]研究结果类似,提示低表达的 miR-29c-3p 可能影响 ACI 的发生。Zhang 等^[18]研究发现,miR-29c-3p 是脓毒症患者心功能不全发生的独立危险因素,在动物模型中抑制 miR-29c-3p 表达可降低脓毒症引起的心脏功能障碍和炎症反应。提示 miR-29c-3p 在不同的疾病中发挥的功能不尽相同。随后评估了 miR-29c-3p 水平与 ACI 预后的关系,结果显示,预后不良 ACI 患者血清 miR-29c-3p 水平较预后良好 ACI 患者更低,提示血清中 miR-29c-3p 低水平可能为 ACI 预后不良的早期指标。进一步研究发现,血清 miR-29c-3p 低水平为 ACI 患者预后不良的独立危险因素,在临床中有望使用 miR-29c-3p 水平对其预后进行评估。

Starbase 网站预测 miR-29c-3p 可能与 MDM2 存在靶向关系。同时相关性分析证实,ACI 患者血清 miR-29c-3p 与 MDM2 水平呈负相关,与网站预测的结果相一致。MDM2 是肿瘤抑制因子 p53 的负调节因子,在多种恶性肿瘤中高表达^[19-20]。早期研究表明,MDM2 可通过调节心肌梗死小鼠核因子- κB 通路减轻心功能不全和纤维化^[21]。胡雪钟等^[22]研究证实,下调 MDM2 可通过影响 p53 通路减轻缺血性脑卒中的发展。然而,尚未有研究表明 MDM2 在 ACI 中的作用。本研究结果显示,ACI 患者血清 MDM2 水平较健康者高,预后不良 ACI 患者血清 MDM2 水平较预后良好 ACI 患者高,与胡雪钟等^[22]研究结果一致,验证了高水平 MDM2 可促进缺血性脑病的进展。并且血清

MDM2 高水平是 ACI 患者预后不良的独立危险因素,表明 MDM2 水平可能与 ACI 的预后不良有关,可能作为预测 ACI 预后的潜在标志物。通过构建 ROC 曲线发现血清 miR-29c-3p、MDM2 水平对 ACI 患者预后不良具有较高的预测价值,并且二者联合预测的 AUC 和特异度上升,表明二者均有望成为 ACI 预后的预测因子。hs-CRP 是一种常见的非特异性炎性因子,据报道,血清 hs-CRP 高水平是 ACI 预后不良的独立危险因素^[23],与本研究结果一致。可能是因为 hs-CRP 能与脂蛋白结合,激活经典补体途径,直接增强静息血管内皮细胞,介导内皮细胞中白细胞的滚动、吸附和渗出,形成不稳定斑块,最终诱发缺血性脑卒中^[24]。因此,本试验结果可能是 miR-29c-3p 与 MDM2 相互作用,炎性因子累积,导致 ACI 的不良预后,具体机制还需进一步研究。

综上,ACI 患者血清 miR-29c-3p 呈低水平,MDM2 呈高水平,且预后不良 ACI 患者血清 miR-29c-3p 较预后良好患者更低,MDM2 水平较预后良好患者更高,二者联合对 ACI 患者预后有较高预测价值。然而本研究为单中心研究,且样本量不大,后续将进行大规模、多中心的研究以进一步完善该结论在多样化 ACI 群体中的适用性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张蕊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张志勇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张晋霞:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;任伯:进行统计学分析

参考文献

- [1] Liu F, Jin M, Zhang Z, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is related to hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction[J]. *Neurologist*, 2022, 27(5): 230-234. DOI:10.1097/NRL.0000000000000392.
- [2] Shang W, Zhang Y, Xue L, et al. Evaluation of collateral circulation and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction by perfusion-weighted MRI[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(4): 1351-1359. DOI:10.21037/apm-21-3589.
- [3] Wang Z, Che J. Effectiveness of alteplase intravenous thrombolysis combined with butylphthalide in patients with acute severe cerebral infarction[J]. *Folia Neuropathol*, 2022, 60(4): 421-426. DOI:10.5114/fn.2022.118787.
- [4] 刘广玉, 刘晓枫. 老年急性脑梗死患者急诊溶栓后神经功能恶化的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(12): 2487-2490. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.12.008.

Liu GY, Liu XF. Influencing factors of neurological deterioration after emergency thrombolysis in elderly patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(12): 2487-2490. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.12.008.

- [5] Han Y, Li G, Tang Y, et al. Effect of rt-PA intravenous thrombolysis on the prognosis of patients with minor ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(8): 653-658. DOI:10.1080/01616412.2021.1908672.
- [6] Zhao Z, Sun W, Guo Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 254(15): 116900-116912. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116900.
- [7] 张玲, 赵小辉, 王洪志, 等. miR-29c-3p 与缺血性脑卒中患者疾病严重程度及短期预后的关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2022, 35(2): 119-124. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2022.02.008.
- Zhang L, Zhao XH, Wang HZ, et al. Relationship between miR-29c-3p and disease severity and short-term prognosis in patients with ischemic stroke[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2022, 35(2): 119-124. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2022.02.008.
- [8] Ito K, Ishida H, Fujishima F, et al. Murine double minute 2 antagonist nutlin-3 enhanced chemosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(6): 2875-2882. DOI:10.21873/Anticancer.15769.
- [9] Li S, Fu J, Wang Y, et al. LncRNA MIAT enhances cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model via interacting with EGLN2 and reduces its ubiquitin-mediated degradation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 10140-10151. DOI:10.1111/JCMM.16950.
- [10] 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.
- Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group in Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [11] Gao Y, Wang Y, Li D, et al. Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale[J]. *Clin Rehabil*, 2021, 35(4): 606-613. DOI:10.1177/0269215520975922.
- [12] Ling Y, Jiang C, Xiao Z, et al. Serum adenosine deaminase activity and acute cerebral infarction: A retrospective case-control study based on 7913 participants[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(21): 8719-8728. DOI:10.18632/aging.204338.
- [13] Mao X, Luan D, Qi Z. Dysregulation of serum miR-138-5p and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(5): 670-677. DOI:10.1159/000523902.
- [14] Zhao P, Xu E, Yuan R, et al. The predictive value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-124 level in acute cerebral infarction and their correlation with the contrast enhancement of carotid atherosclerotic plaque[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18(1): 1397-1403. DOI:10.2147/NDT.S372557.
- [15] Song XD, Li SX, Zhu M. Plasma miR-409-3p promotes acute cerebral infarction via suppressing CTRP3[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(4): 324-333. DOI:10.1002/kjm2.12327.

(下转 606 页)

- [17] Zhang J, Zhu J, Chen X, et al. E3 ubiquitin ligase Trim33 ubiquitylates Annexin A2 to promote NF- κ B induced skin inflammation in psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2022, 107 (3): 160-168. DOI: 10.1016/j.jdermsci. 2022. 09. 002.
- [18] 林子祥, 刘丹, 薛雅芝, 等. 血清膜联蛋白 A2 在冠心病患者血清中明显升高[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40 (3): 382-387. DOI: 10.12122/j. issn. 1673-4254. 2020. 03. 16.
- Lin ZX, Liu D, Xue YZ, et al. Serum annexin A2 level is significantly elevated in patients with coronary heart disease[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2020, 40 (3): 382-387. DOI: 10.12122/j. issn. 1673-4254. 2020. 03. 16.
- [19] 王婧, 陈蕾, 王俊力, 等. 多模态监测对急性脑梗死患者脑颈血流动力学及神经功能预后的评估[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (11): 1129-1134. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 003.
- Wang J, Chen L, Wang JL, et al. Prognostic evaluation of cerebral neck hemodynamics and neurological function in patients with acute cerebral infarction by multimodal monitoring[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21 (11): 1129-1134. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 003.
- [20] 谭淑静, 么娇子, 黄蕊, 等. 化痰补气活血方对 2 型糖尿病合并脑梗死患者炎症因子、凝血功能的影响及疗效分析[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (7): 721-725. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 07. 010.
- Tan SJ, Me JZ, Huang R, et al. Effect of Huatanbuqihuo xue recipe on patients with type 2 diabetes complicated with cerebral infarction and influence on inflammatory factors and coagulation function[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21 (7): 721-725. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 07. 010.
- [21] 施凤飞, 余航, 邹坤, 等. 沉默信息调节因子 1 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[J]. *中国医药*, 2022, 17 (5): 669-673. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 05. 007.
- Shi FF, Yu H, Zou K, et al. The relationship between silent information regulator 1 gene polymorphism and atherosclerotic cerebral infarction[J]. *China Medicine*, 2022, 17 (5): 669-673. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 05. 007.
- [22] Song XD, Li SX, Zhu M. Plasma miR-409-3p promotes acute cerebral infarction via suppressing CTRP3[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37 (4): 324-333. DOI: 10.1002/kjm2. 12327.
- [23] 王芳, 杨丽华, 余柯达, 等. miR-9-5p 调控雄激素受体的表达促进卵巢颗粒细胞增殖[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30 (2): 236-242. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-3845. 2021. 02. 018.
- Wang F, Yang LH, Yu KD, et al. miR-9-5p promotes ovarian granulosa cell proliferation in patients with polycystic ovary syndrome by regulating androgen receptor expression[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2021, 30 (2): 236-242. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-3845. 2021. 02. 018.
- [24] Shen B, Wang L, Xu Y, et al. Knockdown of lncRNA SNHG15 ameliorates oxygen and glucose deprivation (OGD)-induced neuronal injury via regulating the miR-9-5p/TIPARP axis[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60 (2): 755-769. DOI: 10.1007/s10528-021-10121-3.
- [25] Wang N, Yang L, Zhang H, et al. MicroRNA-9a-5p alleviates ischemia injury after focal cerebral ischemia of the rat by targeting ATG5-mediated autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45 (1): 78-87. DOI: 10.1159/000486224.
- [26] Wang Q, Wang F, Fu F, et al. Diagnostic and prognostic value of serum miR-9-5p and miR-128-3p levels in early-stage acute ischemic stroke[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2958. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2958.

(收稿日期: 2022-12-30)

(上接 599 页)

- [16] 骆嵩, 屈洪党, 刘晓林, 等. miR-34c 在急性脑梗死患者血清中的表达[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41 (6): 1136-1138. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 06. 005.
- Luo S, Qu HD, Liu XL, et al. Expression of miR-34c in serum of patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41 (6): 1136-1138. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 06. 005.
- [17] Wang R, Yao J, Gong F, et al. miR-29c-3p regulates TET2 expression and inhibits autophagy process in Parkinson's disease models[J]. *Genes Cells*, 2021, 26 (9): 684-697. DOI: 10.1111/gtc. 12877.
- [18] Zhang B, Yu L, Sheng Y. Clinical value and role of microRNA-29c-3p in sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction[J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26 (1): 90-112. DOI: 10.1186/s40001-021-00566-y.
- [19] Klein AM, de Queiroz RM, Venkatesh D, et al. The roles and regulation of MDM2 and MDMX: It is not just about p53[J]. *Genes Dev*, 2021, 35 (9-10): 575-601. DOI: 10.1101/gad. 347872. 120.
- [20] Zavarikina TM, Khokhlova SV, Tyulyandina AS, et al. Association between molecular genetic markers of DNA repair and cell cycle control genes and response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 171 (6): 755-759. DOI: 10.1007/s10517-021-05310-4.
- [21] Zhao H, Shen R, Dong X, et al. Murine double minute-2 inhibition attenuates cardiac dysfunction and fibrosis by modulating NF- κ B pathway after experimental myocardial infarction[J]. *Inflammation*, 2017, 40 (1): 232-239. DOI: 10.1007/s10753-016-0473-5.
- [22] 胡雪钟, 童同. LncRNA MEG3 调节 MDM2 通过 P53 信号通路影响缺血性脑卒中[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29 (6): 386-391.
- Hu XZ, Tong T. LncRNA MEG3 regulates MDM2 through P53 signaling pathway to affect cerebral ischemic stroke[J]. *Journal of Brain and Nervous Diseases*, 2021, 29 (6): 386-391.
- [23] Pu Y, Li S, Wang L, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18 (1): 1771-1778. DOI: 10.2147/NDT. S376440.
- [24] Zhang XL, Dong YT, Liu Y, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and hypersensitive C-reactive protein levels in acute cerebral infarction[J]. *Brain Behav*, 2019, 9 (12): e01469. DOI: 10.1002/brb3. 1469.

(收稿日期: 2023-01-31)