

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.008

论著 • 临床

血清 lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 表达与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者病情程度及预后的关系

谢奥坦, 翟晓勇, 李政, 李晨阳, 刘明



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20230209); 张家口市重点研发计划项目(2421061D)

作者单位: 075061 河北张家口 河北北方学院附属第一医院神经外科

通信作者: 刘明, E-mail: lmltx2009@126.com

【摘要】目的 探究动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清长链非编码RNA母系表达基因3(lncRNA MEG3)、微小RNA-493-5p(miR-493-5p)表达与病情程度及预后的关系。方法 选取2023年1月—2025年4月河北北方学院附属第一医院神经外科收治的aSAH患者182例为aSAH组,根据病情严重程度将aSAH患者分为轻型亚组112例和重型亚组70例,又根据术后随访6个月预后分为预后不良亚组61例和预后良好亚组121例,另选取同期于医院体检的健康志愿者170例为健康对照组。采用实时荧光定量PCR法检测血清lncRNA MEG3、miR-493-5p表达水平;Pearson法分析aSAH患者血清lncRNA MEG3水平与miR-493-5p水平的相关性,Spearman法分析血清lncRNA MEG3、miR-493-5p水平与aSAH患者病情程度及预后的相关性;多因素Logistic回归分析aSAH患者预后不良的影响因素;ROC曲线评价血清lncRNA MEG3、miR-493-5p水平对aSAH患者预后不良的预测价值。结果 与健康对照组比较,aSAH组血清lncRNA MEG3表达升高,miR-493-5p表达降低($t/P=60.043/<0.001$, $46.202/<0.001$);与轻型亚组比较,重型亚组血清lncRNA MEG3表达升高,miR-493-5p表达降低($t/P=22.222/<0.001$, $20.157/<0.001$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组高血压、入院时改良Fisher量表评分3~4分、Hunt-Hess量表评分3~5分、WFNS分级IV~V级、动脉瘤直径 ≥ 5 mm、发生脑血管痉挛比例高($\chi^2/P=4.650/0.031$, $99.688/<0.001$, $72.264/<0.001$, $79.006/<0.001$, $6.049/0.014$, $39.729/<0.001$),血清lncRNA MEG3表达水平高,miR-493-5p表达水平低($t/P=27.796/<0.001$, $34.778/<0.001$);aSAH患者血清lncRNA MEG3水平与miR-493-5p水平呈负相关($r/P=-0.617/<0.001$),血清lncRNA MEG3水平与WFNS分级呈正相关,与GOS评分呈负相关($r/P=0.723/<0.001$, $-0.781/<0.001$),血清miR-493-5p水平与WFNS分级呈负相关,与GOS评分呈正相关($r=-0.649/<0.001$, $0.695/<0.001$);高血压、入院时改良Fisher量表评分3~4分、Hunt-Hess量表评分3~5分、WFNS分级IV~V级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3高是aSAH患者预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=1.874(1.146~3.065)、2.863(1.541~5.319)、2.667(1.461~4.868)、4.047(1.844~8.881)、2.442(1.397~4.270)、2.255(1.318~3.858)];miR-493-5p高是独立保护因素[OR(95%CI)=0.398(0.188~0.839)];血清lncRNA MEG3、miR-493-5p水平单独及二者联合预测aSAH患者预后不良的AUC分别为0.796、0.781、0.878,二者联合预测的AUC大于各自单独预测($Z/P=1.968/0.043$, $2.058/0.040$)。结论 aSAH患者血清lncRNA MEG3呈高表达、miR-493-5p呈低表达,且病情严重程度与二者水平变化密切相关,lncRNA MEG3、miR-493-5p联合检测对aSAH患者预后不良有较好的预测效果。

【关键词】蛛网膜下腔出血;动脉瘤性;长链非编码RNA母系表达基因3;微小RNA-493-5p;病情程度;预后

【中图分类号】R743.35

【文献标识码】A

Relationship between the expression of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p and the severity and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage Xie Aotan, Zhai Xiaoyong, Li Zheng, Li Chenyang, Liu Ming. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Hebei Northern University, Hebei, Zhangjiakou 075061, China
Funding program: Medical Science Research Project Plan of Hebei Province (20230209); Key Research and Development Program of Zhangjiakou City (2421061D)

Corresponding author: Liu Ming, E-mail: lmltx2009@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between the expression of serum long non-coding RNA maternally expressed gene 3 (lncRNA MEG3) and microRNA-493-5p (miR-493-5p) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and the degree of disease and prognosis. **Methods** The clinical data of 182 patients with aSAH (aSAH

group) admitted to the Department of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Hebei Northern University from January 2023 to April 2025 were selected. The severity of aSAH patients was classified according to the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) classification criteria on admission, including 112 cases in the mild subgroup (WFNS grade I-III) and 70 cases in the severe subgroup (WFNS grade IV-V). In addition, 170 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were set as the healthy control group. Clinical data of aSAH patients were collected, and serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p were detected by quantitative real-time PCR. Patients with aSAH were followed up for 6 months according to the Glasgow Outcome Scale (GOS) score, and were divided into a poor prognosis subgroup (GOS score 1-3, 61 cases) and a good prognosis subgroup (GOS score 4-5, 121 cases). Differences in serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p levels and clinical data between the two subgroups were compared. Correlations of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p with disease severity and prognosis, factors affecting poor prognosis, and the predictive value of these two markers for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, serum lncRNA MEG3 level was significantly increased and miR-493-5p level was significantly decreased in the aSAH group ($t=60.043$, 46.202 , both $P<0.001$). Compared with the mild subgroup, the severe subgroup had significantly increased lncRNA MEG3 and significantly decreased miR-493-5p ($t=22.222$, 20.157 , both $P<0.001$). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had a higher proportion of patients with a history of hypertension, modified Fisher scale score 3-4 at admission, Hunt-Hess scale score 3-5, WFNS grade IV-V, aneurysm diameter ≥ 5 mm, cerebral vasospasm, and higher serum lncRNA MEG3 levels, while miR-493-5p levels were lower ($\chi^2/t=4.650$, 99.688 , 72.264 , 79.006 , 6.049 , 39.729 , 27.796 , 34.778 ; $P=0.031$, <0.001 , <0.001 , <0.001 , 0.014 , <0.001 , <0.001 , <0.001). Serum lncRNA MEG3 was negatively correlated with miR-493-5p in aSAH patients ($r=-0.617$, $P<0.001$). lncRNA MEG3 was positively correlated with WFNS grade and negatively correlated with GOS score ($r=0.723$, -0.781 , both $P<0.001$). miR-493-5p was negatively correlated with WFNS grade and positively correlated with GOS score ($r=-0.649$, 0.695 , both $P<0.001$). A history of hypertension, modified Fisher scale score 3-4 at admission, Hunt-Hess scale score 3-5, WFNS grade IV-V, aneurysm diameter ≥ 5 mm, cerebral vasospasm, and high lncRNA MEG3 level were independent risk factors for poor prognosis in aSAH patients, while high miR-493-5p level was an independent protective factor [$OR(95\%CI)=1.874(1.146-3.065)$, $2.863(1.541-5.319)$, $2.667(1.461-4.868)$, $4.047(1.844-8.881)$, $1.514(0.904-2.536)$, $2.442(1.397-4.270)$, $2.255(1.318-3.858)$, $0.398(0.188-0.839)$]. The areas under the curve (AUC) for serum lncRNA MEG3, miR-493-5p, and their combination in predicting poor prognosis in aSAH patients were 0.796, 0.781, and 0.878, respectively. The AUC of the combination was significantly greater than that of either marker alone ($Z=1.968$, 2.058 ; $P=0.043$, 0.040). **Conclusion** In aSAH patients, serum lncRNA MEG3 is highly expressed while miR-493-5p is lowly expressed; these changes are more pronounced in patients with more severe conditions. The combination of lncRNA MEG3 and miR-493-5p has a favorable predictive effect on poor prognosis in aSAH patients.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; aneurysmal; Long non-coding RNA maternally expressed gene 3; MicroRNA-493-5p; Disease severity; Prognosis

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是由于脑部病变血管破裂,血液渗入蛛网膜下腔,进而诱发的一类脑血管临床综合征^[1-2]。由动脉瘤导致的SAH称为动脉瘤性SAH(aneurysmal SAH, aSAH),约占所有SAH的85%,致死及致残率极高^[3-4]。临床上常用动脉瘤夹闭、介入栓塞等手段治疗aSAH,但出血后引发的继发性损伤仍是导致患者预后不良的核心原因^[5-7]。因此,挖掘与aSAH患者预后相关的生物标志物,对优化临床诊疗策略、改善预后结局至关重要。近年来,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)介导的基因表达调控网络在中枢神经系统疾病中的作用逐渐成为研究热点^[8-9]。lncRNA母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)是一种印记基因,其高表达水平可促进神经细胞焦亡,加重脑缺血

再灌注损伤^[10]。微小RNA-493-5p(miR-493-5p)是一种位于人类14号染色体14q32.2印记基因簇中的非编码RNA,由lncRNA MEG3加工生成^[11]。Liu等^[12]报道显示,miR-493-5p在帕金森病患者血清中呈下调趋势,可作为帕金森病诊断、治疗效果及预后预测的候选生物标志物。以上研究表明,lncRNA MEG3和miR-493-5p在多种脑血管疾病中异常表达并发挥关键调控作用,但二者是否与aSAH相关尚未见报道。因此,本研究检测aSAH患者血清lncRNA MEG3与miR-493-5p的表达水平,分析二者与预后结局的关联,以期对aSAH的靶向治疗提供潜在靶点与临床思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年1月—2025年4月河北

北方学院附属第一医院神经外科收治的 aSAH 患者 182 例为 aSAH 组,男 81 例,女 101 例;年龄 41~73 (52.87±9.71) 岁;体质指数(BMI) 18.16~25.04 (22.37±2.19) kg/m²。参考世界神经外科联合会(WFNS)分级标准^[13],根据 aSAH 患者入院时的病情严重程度分为轻型亚组 112 例(WFNS 分级 I~Ⅲ级)和重型亚组 70 例(WFNS 分级 IV~V 级)。另选取同期于医院体检的健康志愿者 170 例为健康对照组,男 73 例,女 97 例;年龄 39~70 (53.16±9.58) 岁;BMI 为 18.21~24.98 (22.18±2.54) kg/m²。aSAH 组和健康对照组性别、年龄、BMI 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(1S2022-56),受试者和/或家属均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符合 aSAH 的诊断标准^[13],并通过影像学检查确诊动脉瘤位置;②首次发病;③发病至入院时间<24 h,且资料完整。(2) 排除标准:①入院 48 h 内死亡;②随访时间<6 个月;③合并其他神经系统疾病或心脏、肝脏等重要器官功能障碍;④临床资料不完整或失访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集性别、年龄、BMI、发病至入院时间、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、基础疾病、入院时 WFNS 分级^[13]、入院时改良 Fisher 量表评分^[14]、入院时 Hunt-Hess 量表评分^[15]、动脉瘤位置、动脉瘤直径、动脉瘤数量、脑血管痉挛发生情况、手术方式等资料。

1.3.2 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平检测:采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平。于 aSAH 患者入院 24 h 内(术前)/健康志愿者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml,离心后收集血清。Trizol 试剂(南京建成生物工程有限公司,NT069)提取血清总 RNA 后采用逆转录试剂盒(南京建成生物工程有限公司,ND015)将其逆转录为 cDNA;采用荧光定量 PCR 仪(苏州东胜兴业科学仪器公司,ETC821)依据 PCR 试剂盒(上海凌仪生物公司,WE1496K)说明书进行扩增。实验所需引物委托无锡锐奇基因生物科技公司设计。PCR 反应条件:94℃预变性 6 min;94℃变性 11 s、62℃退火/延伸 1 min,循环 41 次;然后进行熔解曲线分析 95℃持续 15 s。PCR 反应体系:上、下游引物各 1 μl,PCR 预混液 8 μl,cDNA 3 μl,无酶水 12 μl。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA MEG3(以 GAPDH 内参)、miR-493-5p(以 U6 内参)相对表达水平,每个样本重复 3 次,各引物具体序列参数见表 1。

表 1 lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 引物序列

Tab.1 Primer sequences of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p

基 因	上游引物	下游引物
lncRNA MEG3	5'-TCATGATCTCGCATG-GACGG-3'	5'-CGTGAAGTGCTGTAG-GAGC-3'
GAPDH	5'-ACTGCGGAGATCGGTC-TACCAG-3'	5'-GTATGTCGTGATACT-GCTCTTCA-3'
miR-493-5p	5'-GAACTGCGCGCTAAGT-GCCACATCCTAGCC-3'	5'-ATTCTTAACCTTAAC-TACTGAGTTTCAAGC-3'
U6	5'-ACTTCTGCGCCTGCT-CGAAC-3'	5'-CAGGAGTTACCTAGA-TGGAT-3'

1.3.3 随访及预后分组: aSAH 患者根据《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019》^[13]及临床实际情况选择夹闭术或栓塞术治疗,术后启动规范化随访,以术后第 1 d 为随访开始日期,总随访周期为 6 个月。随访方法采用门诊复查与电话随访相结合的方式。随访频次:术后 1 个月、3 个月各进行 1 次门诊复查,术后 6 个月进行末次门诊复查,期间每月通过电话随访 1 次,及时了解患者病情变化、并发症发生情况及用药依从性。随访内容:患者一般临床症状(头痛、头晕、意识状态等)评估、神经系统体征检查、格拉斯哥预后量表(GOS)评分,同时结合头颅 CT/MR 检查排除术后出血、脑血管痉挛等并发症。根据术后 6 个月末次随访的 GOS 评分进行预后分组,将 aSAH 患者分为预后不良亚组 61 例(GOS 评分 1~3 分)和预后良好亚组 121 例(GOS 评分 4~5 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 法分析 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平的相关性,Spearman 法分析血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较与健康对照组比较,aSAH 组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低($P<0.01$),见表 2。

2.2 不同病情程度 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 与轻型亚组比较,重型亚组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低,差

异具有统计学意义($P<0.01$) ,见表 3。

表 2 健康对照组与 aSAH 组血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p between healthy group and aSAH group

组 别	例数	lncRNA MEG3	miR-493-5p
健康对照组	170	1.00±0.09	1.00±0.12
aSAH 组	182	3.61±0.56	0.52±0.07
<i>t</i> 值		60.043	46.202
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 轻型亚组与重型亚组 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p between mild subgroup and severe subgroup

组 别	例数	lncRNA MEG3	miR-493-5p
轻型亚组	112	2.85±0.42	0.61±0.09
重型亚组	70	4.83±0.78	0.38±0.04
<i>t</i> 值		22.222	20.157
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 aSAH 患者临床资料及血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 与预后良好亚组比较 ,预后不良亚组高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级 IV~V 级、动脉瘤直径≥5 mm、发生脑血管痉挛比例高 ,血清 lncRNA MEG3 表达水平高 ,miR-493-5p 表达水平低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,见表 4。

2.4 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性 Pearson 分析显示 ,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平呈负相关($r/P=-0.617/<0.001$)。Spearman 分析显示 ,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 WFNS 分级呈正相关 ,与 GOS 评分呈负相关($P<0.01$) ;血清 miR-493-5p 水平与 WFNS 分级呈负相关 ,与 GOS 评分呈正相关($P<0.01$) ,见表 5。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素 以 aSAH 患者预后不良为因变量(赋值:是 为“1”;否为“0”) ,以上述结果中 $P<0.05$ 的项目[高

表 4 预后良好亚组与预后不良亚组 aSAH 患者临床资料及血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较

Tab.4 Comparison of clinical data and serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p in different prognosis subgroups

项 目	预后良好亚组(<i>n</i> = 121)	预后不良亚组(<i>n</i> = 61)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
男[例(%)]	55(45.45)	26(42.62)	0.132	0.717	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.39±9.95	53.82±9.23	0.937	0.350	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.19±2.14	22.73±2.29	1.569	0.118	
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h)	6.81±2.23	7.02±2.49	0.576	0.565	
吸烟史[例(%)]	31(25.62)	19(31.15)	0.622	0.430	
饮酒史[例(%)]	33(27.27)	23(37.70)	2.072	0.150	
家族遗传史[例(%)]	22(18.18)	12(19.67)	0.059	0.808	
合并症[例(%)]	高血压史	49(40.50)	35(57.38)	4.650	0.031
	糖尿病史	17(14.05)	13(21.31)	1.554	0.213
	高脂血症史	22(18.18)	17(27.87)	2.260	0.133
入院时改良 Fisher 量表评分[例(%)]	0~2 分	111(91.74)	11(18.03)	99.688	<0.001
	3~4 分	10(8.26)	50(81.97)		
入院时 Hunt-Hess 量表评分[例(%)]	1~2 分	99(81.82)	10(16.39)	72.264	<0.001
	3~5 分	22(18.18)	51(83.61)		
入院时 WFNS 分级[例(%)]	I ~Ⅲ级	102(84.30)	10(16.39)	79.006	<0.001
	Ⅳ~ V 级	19(15.70)	51(83.61)		
动脉瘤位置[例(%)]	前循环	103(85.12)	49(80.33)	0.678	0.410
	后循环	15(12.40)	10(16.39)		
	前后循环	3(2.48)	2(3.28)		
动脉瘤直径[例(%)]	<5 mm	67(55.37)	22(36.07)	6.049	0.014
	≥5 mm	54(44.63)	39(63.93)		
动脉瘤数量[例(%)]	单发	94(77.69)	45(73.77)	0.345	0.557
	多发	27(22.31)	16(26.23)		
脑血管痉挛[例(%)]		17(14.05)	36(59.02)	39.729	<0.001
手术方式[例(%)]	夹闭术	49(40.50)	26(42.62)	0.076	0.783
	栓塞术	72(59.50)	35(57.38)		
lncRNA MEG3($\bar{x}\pm s$)	2.72±0.39	5.38±0.90	27.796	<0.001	
miR-493-5p($\bar{x}\pm s$)	0.65±0.08	0.26±0.05	34.778	<0.001	

表 5 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性

Tab.5 Correlation of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p with the severity and prognosis of aSAH patients

指 标	WFNS 分级		GOS 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
lncRNA MEG3	0.723	<0.001	-0.781	<0.001
miR-493-5p	-0.649	<0.001	0.695	<0.001

血压(无赋值 0,有赋值 1)、入院时改良 Fisher 量表评分(0~2 分赋值 0,3~4 分赋值 1)、入院时 Hunt-Hess 量表评分(1~2 分赋值 0,3~5 分赋值 1)、入院时 WFNS 分级(I~Ⅲ级赋值 0,Ⅳ~Ⅴ级赋值 1)、动脉瘤直径(<5 mm 赋值 0,≥5 mm 赋值 1)、脑血管痉挛(未发生赋值 0,发生赋值 1)、lncRNA MEG3(连续变量,原值代入)、miR-493-5p(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3 高是 aSAH 患者预后不良的独立危险因素,miR-493-5p 高是独立保护因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) ,见表 6。

2.6 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值 绘制血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平预测 aSAH 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 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平单独及二者联合预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.781、0.878,二者联合预测的 AUC 大于各自单独预测的 AUC($Z/P = 1.968/0.043, 2.058/0.040$) ,见图 1、表 7。

3 讨 论

aSAH 易发于中老年人群,且女性发病率高于男性,aSAH 即便治疗后也易发生再出血,还会导致偏瘫等诸多后遗症,预后较差^[16-19]。早期精准评估 aSAH

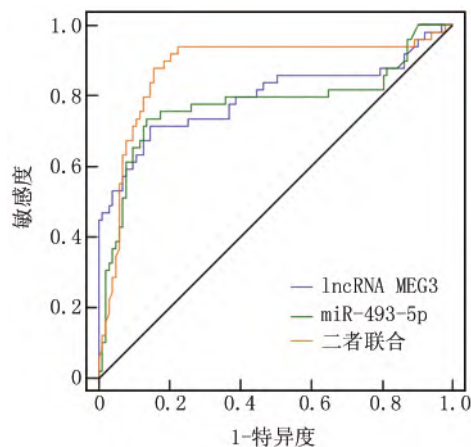


图 1 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平预测 aSAH 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p for predicting poor prognosis in aSAH patients

表 7 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值

Tab.7 Comparison of the value of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p in predicting poor prognosis of aSAH patients

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA MEG3	4.12	0.796	0.723~0.861	0.718	0.852	0.570
miR-493-5p	0.41	0.781	0.705~0.843	0.735	0.864	0.599
二者联合		0.878	0.815~0.928	0.884	0.818	0.702

病情严重程度并预测不良预后,对优化临床干预策略、改善患者预后具有重要意义^[20-21]。

lncRNA MEG3 作为一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,已被证实多种神经系统疾病中扮演关键调控角色,其表达异常与脑血管损伤、神经炎症反应及血脑屏障破坏等病理进程密切相关^[22-23]。有研究发现,lncRNA MEG3 过表达能够促进缺血性脑卒中后神经细胞凋亡,加重脑损伤,使得神经功能恶化^[24]。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素

Tab.6 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the poor prognosis of aSAH patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
高血压史	0.628	0.251	6.260	0.012	1.874	1.146~3.065
入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分	1.052	0.316	11.083	0.001	2.863	1.541~5.319
入院时 Hunt-Hess 量表评分 3~5 分	0.981	0.307	10.211	0.001	2.667	1.461~4.868
入院时 WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级	1.398	0.401	12.154	<0.001	4.047	1.844~8.881
动脉瘤直径≥5 mm	0.415	0.263	2.490	0.115	1.514	0.904~2.536
脑血管痉挛	0.893	0.285	9.818	0.002	2.442	1.397~4.270
lncRNA MEG3 高	0.813	0.274	8.804	0.003	2.255	1.318~3.858
miR-493-5p 高	-0.922	0.381	5.856	0.016	0.398	0.188~0.839

Wang 等^[25]报道显示 ,lncRNA MEG3 在脑出血患者血清中明显上调 ,且其表达量与患者病情严重程度呈显著正相关。本研究结果显示 ,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平较健康者升高 ,提示 lncRNA MEG3 可能与 aSAH 的发生有关。重型亚组血清 lncRNA MEG3 水平高于轻型亚组 ,预后不良亚组血清 lncRNA MEG3 水平高于预后良好亚组 ,提示 lncRNA MEG3 与 aSAH 的严重程度和预后密切相关 ,高水平的 lncRNA MEG3 可能预示着病情的加重及不良预后。原因可能是 lncRNA MEG3 可介导 aSAH 后神经元凋亡 ,加剧神经炎症反应和血脑屏障破坏等 ,使得神经功能缺损加重 ,导致 aSAH 患者预后差^[26]。

miR-493-5p 作为一类高度保守的内源性非编码小分子 RNA ,在脑血管疾病的病理生理进程中扮演着关键的调控角色 ,其表达模式与疾病发生、发展及预后密切相关^[27]。He 等^[28]研究显示 ,在缺血性脑卒中发生后 miR-493-5p 会明显下调 ,而提高 miR-493-5p 活性能够减轻缺血性脑卒中小鼠脑损伤和炎症反应。有学者研究发现 ,在血流剪切应力下 ,miR-493-5p 表达受到抑制 ,单核细胞趋化蛋白-1 水平上调 ,参与颅内动脉瘤内皮细胞炎症反应及破裂过程^[29]。本研究结果发现 ,aSAH 组血清 miR-493-5p 表达水平明显低于健康对照组 ,且重型亚组 miR-493-5p 表达水平较轻型亚组更低 ,提示 miR-493-5p 低表达与 aSAH 的发生、病情加重密切相关 ,其表达水平越低 ,患者病情越重 ,miR-493-5p 可能在 aSAH 中发挥保护性作用。本研究还发现 ,预后不良的 aSAH 患者血清 miR-493-5p 表达水平低于预后良好的 aSAH 患者 ,提示血清 miR-493-5p 水平可能与 aSAH 患者的预后结局相关 ,其水平越低 ,预后越差。结合既往研究结果 ,推测原因可能是 miR-493-5p 作为一种内源性的神经保护因子 ,其表达在 aSAH 急性期遭受了严重抑制 ,导致其无法正常发挥抗凋亡、抗炎及维持血管稳态的保护作用 ,从而加剧了继发性脑损伤 ,最终导致不良预后^[28-29]。

有研究发现 ,高水平的 lncRNA MEG3 能够靶向抑制 miR-493-5p 活性^[30]。本研究相关性分析显示 ,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 呈负相关 ,且二者均与 WFNS 分级、GOS 评分存在相关性。多因素分析发现 ,高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级 IV~V 级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3 高是影响 aSAH 患者预后不良的独立危险因素 ,miR-493-5p 高是独立保护因素。结合既往研究 ,推测在 aSAH 患者血清中 ,lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 构成一个关键的、功能拮

抗的调控轴(lncRNA MEG3/miR-493-5p 轴) ,其失衡状态(即 lncRNA MEG3 高表达而 miR-493-5p 低表达) 是驱动患者走向不良预后的核心分子机制之一 ,并与病情程度(WFNS 分级) 及预后(GOS 评分) 紧密关联^[30]。本研究 ROC 曲线显示 ,lncRNA MEG3、miR-493-5p 两者联合用于预测 aSAH 患者预后不良 ,具有较高的 AUC 及敏感度 ,提示 lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 是具备临床应用潜力的评估 aSAH 预后分子标志物。

4 结 论

综上所述 ,aSAH 患者血清中 lncRNA MEG3 显著上调 ,miR-493-5p 则呈明显下调趋势 ,且二者的表达水平均与患者病情严重程度密切相关 ;lncRNA MEG3 联合 miR-493-5p 检测可有效提升对 aSAH 患者预后不良的预测效能。但本试验尚存在不足之处 ,未通过动物实验探究 lncRNA MEG3/miR-493-5p 轴影响 aSAH 的调控机制 ,未来将对其机制进行分析。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

谢奥坦: 设计课题及研究方案 ,实施研究过程 ,论文撰写 ;翟晓勇、李政: 提出研究思路 ,分析试验数据 ,论文审核 ;李晨阳: 实施研究过程 ,资料搜集整理 ,论文修改 ;刘明: 进行统计学分析

参考文献

- [1] Sagues E , Gudino A , Dier C , et al. Outcomes measures in sub-arachnoid hemorrhage research [J]. Transl Stroke Res , 2025 , 16 (1) : 25-36. DOI: 10.1007/s12975-024-01284-3.
- [2] 刘旭 , 蒋博一 , 李芳 , 等. 血清 ORM、MFG-E8 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的表达及与病情程度的相关性 [J]. 疑难病杂志 , 2025 , 24(9) : 1045-1049 , 1055. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.005.
- [3] Muraoka S , Izumi T , Nishida K , et al. RECOVER study: A multi-center retrospective cohort study and comparison of the efficacy and safety of clazosentan and fasudil in patients with aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg , 2025 , 143(3) : 624-633. DOI: 10.3171/2025.1.JNS242509.
- [4] 杨怡霖 , 赵媛 , 朱晓玲 , 等. 预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者生存率列线图模型构建 [J]. 中国卒中杂志 , 2025 , 20(8) : 958-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2025.08.004.
- [5] Baang HY , Reynolds AS , Dangayach NS , et al. Treatment effect of early intravenous milrinone for cerebral vasospasm or delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care , 2025 , 43(1) : 19-26. DOI: 10.1007/s12028-025-02260-x.
- [6] He J , Chen Y , Xu S , et al. The role of phenotypic age acceleration in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Analysis of retrospective data from two hospital-based cohorts and prospective UK Biobank cohort [J]. Int J Surg , 2025 , 111(8) : 5192-5204. DOI: 10.1097/

- JS9.0000000000002544.
- [7] 张彦兵,吴红星,孙连杰,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的发生机制[J].中国临床神经外科杂志,2025,30(3):171-176. DOI: 10.13798/j.issn.1009-453X.2025.03.009.
- [8] Altaf S, Cummins MJ, Ittner LM, et al. The emerging roles of long non-coding RNAs in the nervous system [J]. Nat Rev Neurosci, 2025, 26(11): 661-676. DOI: 10.1038/s41583-025-00960-z.
- [9] Qian J, Jiang M, Ding Z, et al. Role of long non-coding RNA in nerve regeneration [J]. Int J Neurosci, 2025, 135(1): 18-31. DOI: 10.1080/00207454.2023.2280446.
- [10] Li L, Zha H, Miao W, et al. LncRNA MEG3 promotes pyroptosis via miR-145-5p/TLR4/NLRP3 axis and aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Metab Brain Dis, 2025, 40(5): 201-215. DOI: 10.1007/s11011-025-01613-x.
- [11] Zhong X, Li Y, Xie Y, et al. Targeting the miR-493-5p/OTUB1 axis to mitigate mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1003: 177956. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177956.
- [12] Liu T, Kong X, Wei J. Disulfidptosis: A new target for Parkinson's disease and cancer [J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(9): 10038-10064. DOI: 10.3390/cimb46090600.
- [13] 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,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- [14] Kelly PD, Yengo-Kahn AM, Tang AR, et al. Conditional vasospasm-free survival following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2022, 37(1): 81-90. DOI: 10.1007/s12028-022-01444-z.
- [15] Gusdon AM, Fu C, Putluri V, et al. Early systemic glycolytic shift after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with functional outcomes [J]. Neurocrit Care, 2022, 37(3): 724-734. DOI: 10.1007/s12028-022-01546-8.
- [16] Luna-Peralta G, Lopez-Luza A, Cruzalegui-Bazún C, et al. Association of the C-reactive protein/albumin ratio with the prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review [J]. Neurocirugia (Engl Ed), 2025, 36(3): 185-193. DOI: 10.1016/j.neucie.2024.11.009.
- [17] 郭铁柱,王向东,李建红,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清TMAO、NfL、PGC-1 α 表达水平及其与短期预后的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2025,51(10):589-595. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2025.10.002.
- [18] 李长宝,宋保新,沈俊岩,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清Cav-1、FoxO3a mRNA表达水平及与预后的关系[J].疑难病杂志,2022,21(12):1230-1235,1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
- [19] 鞠应秋,乔莉霞,陈升东.血清同型半胱氨酸、蛋白激酶C与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后并发迟发性脑缺血的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2025,33(8):52-56. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.138.
- [20] 郝广志,张冰莹,孟露露,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后发生脑积水危险因素分析及预测模型构建[J].临床军医杂志,2024,52(4):341-345. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.04.04.
- [21] 曹晓璐,揣春阳,周梦,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入栓塞术后并发脑积水的危险因素分析[J].中国临床实用医学,2024,15(1):23-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20231127-00202.
- [22] Ma Z, Niu H, Qi H, et al. Functional role of lncRNA MEG3 on pyroptosis through interacting with EZH2 and YTHDC1 in postoperative cognitive dysfunction [J]. Brain Res Bull, 2024, 217: 111060. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111060.
- [23] López-Royo T, Moreno-Martínez L, Rada G, et al. LncRNA levels in the central nervous system as novel potential players and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Noncoding RNA Res, 2025, 14(1): 145-155. DOI: 10.1016/j.ncrna.2025.05.017.
- [24] Ding JM, Zhong HM, Huang K, et al. Apoptosis and long non-coding RNAs: Focus on their roles in ischemic stroke [J]. Brain Res, 2025, 1849: 149346. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149346.
- [25] Wang H, Wang L, Shi Q. Changes in serum lncRNA MEG3/miR-181b and UCH-L1 levels in patients with moderate and severe intracerebral hemorrhage [J]. Turk Neurosurg, 2024, 34(1): 20-27. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.38407-22.2.
- [26] 马颖,李琴福,祁丽霞.血清DNMT1和lncRNA MEG3表达水平与帕金森病的关联性研究[J].中国临床新医学,2023,16(12):1277-1281. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.12.13.
- [27] 李琛.靶向抑制miR-493-5p经CAMKK2促进TFEB介导的自噬减轻脑缺血再灌注损伤的机制研究[D].广州:南方医科大学,2025.
- [28] He W, Cheng Y, Lai Y. CircRNA_102046 affects the occurrence and development of ischemic stroke by regulating the miR-493-5p/ROCK1 signaling [J]. Cardiovasc Toxicol, 2024, 24(3): 280-290. DOI: 10.1007/s12012-024-09831-y.
- [29] Chu C, Xu G, Li X, et al. Sustained expression of MCP-1 induced low wall shear stress loading in conjunction with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 110-119. DOI: 10.1111/jcmm.15868.
- [30] Wang A, Chen Y, Shi L, et al. Tumor-suppressive MEG3 induces microRNA-493-5p expression to reduce arabinocytosine chemoresistance of acute myeloid leukemia cells by downregulating the MET-TL3/MYC axis [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 288-303. DOI: 10.1186/s12967-022-03456-x.

(收稿日期: 2026-01-22)