

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002853

血清 miR-125b-5p 在急性缺血性脑卒中患者中的表达及其与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 的相关性

王 景,董 坤,黄 优,陈海恋,林兆信,何超明

(海南省第三人民医院/三亚中心医院神经内科,三亚 572000)

【摘要】目的:探讨急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者血清 miR-125b-5p 的表达与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)及基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的相关性,为 AIS 的诊治提供依据。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2019 年 5 月海南省第三人民医院收治的 174 例 AIS,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分分为轻度组($n=51$, NIHSS 评分 <5 分)、中度组($n=79$, $5 \leq$ NIHSS 评分 ≤ 20 分)和重度组($n=44$, NIHSS 评分 >20 分)。另选择 65 例健康体检正常者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测各组血清 miR-125b-5p 表达水平。应用 ROC 曲线分析血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平对 AIS 诊断的价值, Pearson 相关分析 AIS 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 的相关性。**结果:** AIS 组血清 miR-125b-5p [(2.74 ± 0.95) vs. (0.68 ± 0.13)], Hcy [(19.26 ± 5.37) $\mu\text{mol/L}$ vs. (5.84 ± 1.20) $\mu\text{mol/L}$], Hs-CRP [(6.85 ± 1.73) mg/L vs. (1.04 ± 0.28) mg/L] 及 MMP-9 [(150.75 ± 30.82) $\mu\text{g/L}$ vs. (78.62 ± 11.40) $\mu\text{g/L}$] 水平明显高于对照组 ($t=14.217$, $P=0.000$; $t=13.475$, $P=0.000$; $t=10.624$, $P=0.000$; $t=9.806$, $P=0.000$)。重度组血清 miR-125b-5p [(4.10 ± 1.18) vs. (2.62 ± 0.84) 、 (1.70 ± 0.53)], Hcy [(28.35 ± 6.80) $\mu\text{mol/L}$ vs. (18.42 ± 4.93) $\mu\text{mol/L}$ 、 (11.50 ± 3.27) $\mu\text{mol/L}$], Hs-CRP [(11.92 ± 3.25) mg/L vs. (6.14 ± 1.57) mg/L 、 (2.76 ± 0.63) mg/L] 及 MMP-9 [(225.80 ± 47.63) $\mu\text{g/L}$ vs. (142.52 ± 26.80) $\mu\text{g/L}$ 、 (86.50 ± 12.62) $\mu\text{g/L}$] 水平均明显高于中度组和轻度组 ($F=10.845$, $P=0.000$; $F=8.716$, $P=0.000$; $F=5.184$, $P=0.003$; $F=4.972$, $P=0.010$)。血清 miR-125b-5p 诊断 AIS 的 AUC (95% CI) 为 0.846 (0.787~0.903), 明显高于 Hcy [0.754 (0.693~0.812)], Hs-CRP [0.728 (0.672~0.788)] 及 MMP-9 [0.695 (0.634~0.753)], 其最佳临界值取 2.10 时, 敏感度和特异度分别为 88.0% 和 80.7%。相关分析显示, AIS 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 均呈正相关 ($r=0.836$ 、 0.745 、 0.702 , $P<0.01$)。**结论:** 血清 miR-125b-5p 表达水平在 AIS 患者中明显升高, 且与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平相关, 有望作为 AIS 诊断的生物标志物。

【关键词】急性缺血性脑卒; miR-125b-5p; 同型半胱氨酸; 超敏 C 反应蛋白; 基质金属蛋白酶-9**【中图分类号】**R318.51**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-11-05

Expression of serum miR-125b-5p in patients with acute ischemic stroke and its correlation with Hcy, Hs-CRP and MMP-9

Wang Jing, Dong Kun, Huang You, Chen Hailian, Lin Zhaoxin, He Chaoming

(Department of Neurology, Third People's Hospital of Hainan Province/Sanya Central Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the expression of serum miR-125b-5p and homocysteine (Hcy), hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in elderly patients with acute ischemic stroke (AIS), and to provide evidence for the diagnosis and treatment of AIS. **Methods:** The study involved in 174 cases of AIS who admitted to the Third People's Hospital of Hainan Province from January 2016 to May 2019. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score were used to divide the patients into mild group ($n=51$, NIHSS score <5 points), moderate group ($n=79$, $5 \leq$ NIHSS score ≤ 20 points), and severe group ($n=44$, NIHSS score >20 points). Another 65 healthy subjects were selected as control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of serum miR-125b-5p in each group. The diagnostic value of serum levels of miR-125b-5p, Hcy, Hs-CRP and MMP-9 for AIS patients were analyzed by ROC curve. Pearson correlation analysis was conducted to analyze the correlation of serum levels of miR-125b-5p with Hcy, Hs-CRP and MMP-9 in AIS patients. **Results:** The

作者介绍: 王 景, Email: a58398895a@163.com,

研究方向: 临床神经内科疾病研究。

基金项目: 海南省医药卫生科研基金资助项目 (编号: 18A200005)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210608.1625.002.html>

(2021-06-09)

levels of serum miR-125b-5p [(2.74 ± 0.95) vs. (0.68 ± 0.13)], Hcy [(19.26 ± 5.37) $\mu\text{mol/L}$ vs. (5.84 ± 1.20) $\mu\text{mol/L}$], Hs-CRP [(6.85 ± 1.73) mg/L vs. (1.04 ± 0.28) mg/L] and MMP-9 [(150.75 ± 30.82) $\mu\text{g/L}$ vs. (78.62 ± 11.40) $\mu\text{g/L}$] in AIS group were significantly higher than those in control group ($t=14.217$,

$P=0.000$; $t=13.475$, $P=0.000$; $t=10.624$, $P=0.000$; $t=9.806$, $P=0.000$). The serum levels of miR-125b-5p [(4.10 ± 1.18) vs. (2.62 ± 0.84) and (1.70 ± 0.53)], Hcy [(28.35 ± 6.80) μmol/L vs. (18.42 ± 4.93) μmol/L and (11.50 ± 3.27) μmol/L], Hs-CRP [(11.92 ± 3.25) mg/L vs. (6.14 ± 1.57) mg/L and (2.76 ± 0.63) mg/L] and MMP-9 [(225.80 ± 47.63) μg/L vs. (142.52 ± 26.80) μg/L and (86.50 ± 12.62) μg/L] in severe group were significantly higher than those in moderate group and mild group ($F=10.845$, $P=0.000$, $F=8.716$, $P=0.000$, $F=5.184$, $P=0.003$, $F=4.972$, $P=0.010$). The AUC(95%CI) of serum miR-125b-5p in diagnosis of elderly AIS was 0.846(0.787–0.903), which was significantly higher than that of Hcy [0.754 (0.693–0.812)], Hs-CRP [0.728 (0.672–0.788)] and MMP-9 [0.695 (0.634–0.753)]. When the optimal critical value of miR-125b-5p was 2.10, the sensitivity and specificity were 88.0% and 80.7%. Relevant analysis showed that serum levels of miR-125b-5p were positively correlated with levels of Hcy, Hs-CRP and MMP-9 in elderly patients with AIS ($r=0.836, 0.745, 0.702$, $P<0.01$). **Conclusion:** Serum miR-125b-5p expression level is significantly increased in AIS patients, and correlated with Hcy, Hs-CRP and MMP-9 levels, which may be used as biomarkers for the diagnosis of AIS in elderly patients.

[Key words] acute ischemic stroke; miR-125b-5p; homocysteine; hypersensitive C-reactive protein; matrix metalloproteinase-9

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一类临床上常见的脑血管疾病, 可导致患者发生死亡和致残, 已成为全球范围内死亡的主要原因之一^[1]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 作为一类非编码小分子 RNA, 参与内皮细胞功能紊乱、动脉粥样硬化斑块的形成及破裂, 与 AIS 的发生发展密切相关^[2]。近期的研究发现, miR-125b-5p 在 AIS 中存在异常表达, 参与调控 AIS 的病理生理过程, 为 AIS 的治疗提供了新的靶点^[3]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP) 及基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是反映动脉粥样硬化斑块发展程度的实验室指标, 在 AIS 的组织损伤和炎症反应过程中起到重要作用^[4-5]。本研究通过分析 AIS 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 的相关性, 探讨其对 AIS 诊断的价值, 旨在为 AIS 的诊断及靶向治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月 31 日至 2019 年 5 月 31 日在海南省第三人民医院/三亚中心医院神经内科收治的 AIS 患者 174 例, 其中男性 118 例, 女性 56 例, 平均年龄 (57.25 ± 9.36) 岁。纳入标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 (2014 年)》^[6] 诊断标准; ②在发病 24 h 内入院, 且经头颅 CT 或 MRI 检查显示缺血性病灶。排除标准: ①出血性卒中、脑外伤、高血压脑病、脑炎及其他种类的脑血管疾病者; ②存在严重心肺疾病、肝肾功能不全、严重感染、恶性肿瘤及血液系统疾病者; ③合并有意识障碍或精神症状者。另选择同期

本院健康体检正常者 65 例作为对照组, 其中男性 46 例, 女性 19 例, 平均年龄 (56.80 ± 9.14) 岁, 范围 38~82 岁。本研究经海南省第三人民医院伦理委员会批准, 并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法, 记录所有研究对象的一般资料, 包括年龄、性别、体质指数、血压及血脂等。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分评估患者的神经功能缺损程度, 其中 < 5 分为轻度神经功能缺损 ($n=51$, 轻度组), 5~20 分为中度神经功能缺损 ($n=79$, 中度组), > 20 分为重度神经功能缺损 ($n=44$, 重度组)。

1.3 miR-125b-5p 检测

所有患者均于入院当天抽取静脉血 5 mL 置于未加抗凝剂的肝素离心管中, 离心吸取上层血清 400 μL, 加入 1 mL 提取剂 (Trizol), 于 -70 °C 保存。在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司) 上进行实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain react, RT-PCR)。以 U6 为内参, miRNA 逆转录反应体系 15 μL; 5 μL RNA 模板, 3 μL U6 及 miRNA 特异性茎环引物, 0.15 μL 100 mmol/L 脱氧核糖核苷酸 (dNTPs), 1.00 μL 逆转录酶 (50 U/μL), 10 × 反转录缓冲液 1.50 μL, 0.19 μL RNase 抑制剂 (20 U/μL), 4.16 μL 无菌三蒸水; 反应条件: 16 °C 30 min, 42 °C 30 min, 85 °C 5 min。PCR 总反应体系为 20 μL: 1 μL 引物及探针 Mix (20 ×), 10 μL TaqMan 通用混合物溶液 (2 ×), 1.33 μL 反转录产物 cDNA, 7.67 μL 无核酸酶的水; 扩增条件: 95 °C 预变性 10 min, 95 °C 变性 15 s, 60 °C 复性 60 s 进行 45 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-125b-5p 相对表达水平, 其中 $\Delta C_t = C_{t \text{ 目的基因}} - C_{t \text{ U6}}$ 。

1.4 观察指标

所有研究对象均于入院当天抽取静脉血 5 mL, 离心分离血清保存于 -80 °C 低温待检。采用日立 7600 全自动生化分析仪及配套试剂分别检测 Hcy 及 Hs-CRP 水平; 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 MMP-9 水平, 试剂盒由美国 R&D 公司提供。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间均数的比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验; 两独立样本均数的比较采用成组 t 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平对 AIS 诊断的价值, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AIS 组和对照组一般临床资料比较

AIS 组的收缩压和甘油三酯明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组的性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、舒张压、总胆固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。

2.2 AIS 组和对照组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平比较

AIS 组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平

明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$) (表 2)。

2.3 不同神经功能缺损患者血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平比较

重度组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平均明显高于中度组和轻度组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 且中度组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平均明显高于轻度组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$) (表 3)。

2.4 血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平对 AIS 诊断的价值

血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平诊断 AIS 的最佳临界值分别为 2.10 ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)、15.24 $\mu\text{mol/L}$ 、4.73 mg/L 、120.62 $\mu\text{g/L}$ 。血清 miR-125b-5p 表达水平诊断 AIS 的 AUC (95%CI) 为 0.846 (0.787~0.903), 明显高于 Hcy [0.754 (0.693~0.812)], Hs-CRP [0.728 (0.672~0.788)] 及 MMP-9 [0.695 (0.634~0.753)], 差异有统计学意义 ($Z=5.417, 5.702, 6.524, P<0.05$), 其敏感度和特异度分别为 88.0% 和 80.7% (表 4, 图 1)。

2.5 血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 的相关性分析

Pearson 相关分析显示, AIS 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 均呈正相关 ($r=0.836, 0.745, 0.702, P<0.01$) (图 2)。

表 1 AIS 组和对照组的一般临床资料比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=65$)	AIS 组 ($n=174$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男性)	46 (70.8)	118 (67.8)	0.192	0.662
年龄/岁	56.80 $\pm$ 9.14	57.25 $\pm$ 9.36	0.712	0.529
体质指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.20 $\pm$ 2.25	23.40 $\pm$ 2.30	0.684	0.542
吸烟史	20 (30.8)	61 (35.1)	0.745	0.386
饮酒史	22 (33.8)	64 (36.8)	0.114	0.734
收缩压/mmHg	117.34 $\pm$ 8.46	148.20 $\pm$ 10.94	3.975	0.028
舒张压/mmHg	81.50 $\pm$ 6.20	85.14 $\pm$ 7.15	1.364	0.197
甘油三酯/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.42 $\pm$ 0.41	2.36 $\pm$ 0.64	3.682	0.035
总胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.80 $\pm$ 0.42	4.96 $\pm$ 0.47	0.704	0.532
高密度脂蛋白/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.81 $\pm$ 0.50	1.73 $\pm$ 0.42	0.760	0.506
低密度脂蛋白/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.02 $\pm$ 0.21	3.52 $\pm$ 0.38	0.872	0.364

表 2 AIS 组和对照组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-125b-5p ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组 ($n=65$)	0.68 $\pm$ 0.13	5.84 $\pm$ 1.20	1.04 $\pm$ 0.28	78.62 $\pm$ 11.40
AIS 组 ($n=174$)	2.74 $\pm$ 0.95	19.26 $\pm$ 5.37	6.85 $\pm$ 1.73	150.75 $\pm$ 30.82
t 值	14.217	13.475	10.624	9.806
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 不同神经功能缺损患者血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-125b-5p ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
轻度组 ($n=51$)	1.70 $\pm$ 0.53	11.50 $\pm$ 3.27	2.76 $\pm$ 0.63	86.50 $\pm$ 12.62
中度组 ($n=79$)	2.62 $\pm$ 0.84 ^a	18.42 $\pm$ 4.93 ^a	6.14 $\pm$ 1.57 ^a	142.52 $\pm$ 26.80 ^a
重度组 ($n=44$)	4.10 $\pm$ 1.18 ^{ab}	28.35 $\pm$ 6.80 ^{ab}	11.92 $\pm$ 3.25 ^{ab}	225.80 $\pm$ 47.63 ^{ab}
F 值	10.845	8.716	5.184	4.972
P 值	0.000	0.000	0.003	0.010

注: a, 与轻度组比较, $P<0.01$; b, 与中度组比较, $P<0.01$

表 4 血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平对 AIS 诊断的价值

项目	最佳临界值	AUC(95%CI)	敏感度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	阳性似然比	阴性似然比
miR-125b-5p	2.10(2 ^{-ΔΔCt})	0.846(0.787~0.903)	88.0	80.7	84.2	85.0	4.560	0.149
Hcy	15.24 μmol/L	0.754(0.693~0.812)	75.0	72.6	74.8	73.5	2.737	0.344
Hs-CRP	4.73 mg/L	0.728(0.672~0.788)	73.5	69.0	71.4	70.6	2.371	0.384
MMP-9	120.62 μg/L	0.695(0.634~0.753)	70.4	67.2	70.8	68.0	2.146	0.440

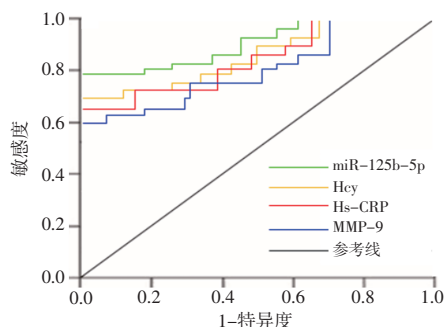


图 1 血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平诊断 AIS 的 ROC 曲线

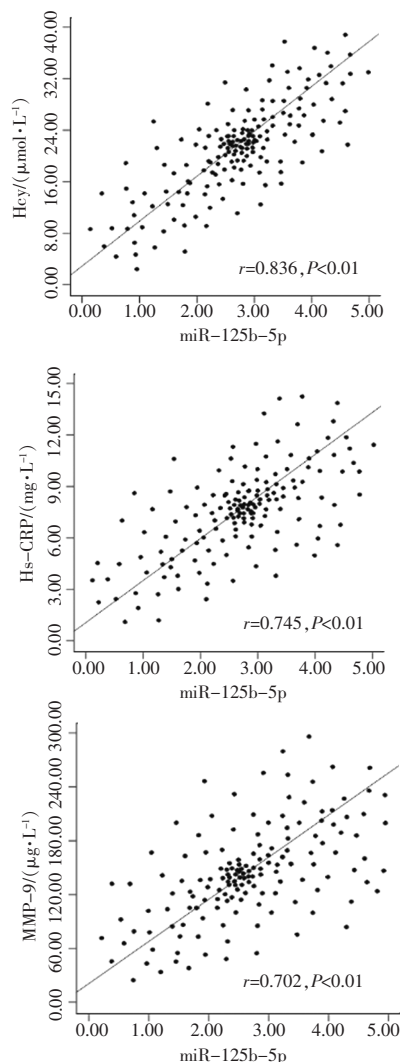


图 2 血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 的相关性分析

3 讨论

AIS是由于脑的供血动脉狭窄或闭塞,造成脑供血不足的脑血管疾病。Hcy 是一种导致血管损伤的氨基酸,可能参与脑卒中发生发展过程,在急性脑血管病的诊断及预后判断中具有重要作用^[7]。Hs-CRP 是机体内肝脏分泌的急性时相蛋白,在组织受损、炎症反应中可被大量释放,Hs-CRP 水平升高与动脉粥样硬化的发生和严重性具有明显相关,是脑卒中发生的独立危险因素^[8]。MMP-9 是一种基质金属蛋白酶,通过诱导下游炎症因子,进而促进脑梗死患者的氧化应激损伤,是动脉粥样硬化及脑梗死的血清标志物^[9]。miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA 分子,通过影响靶基因的表达,参与 AIS 一系列复杂的病理生理过程^[10]。Xu W 等^[11]研究发现,AIS 中差异表达的 miRNA 可能参与炎症介质释放及内皮细胞功能紊乱,促进动脉粥样硬化斑块的形成及破裂,影响卒中的发生。

本研究显示,AIS 组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平明显高于对照组,重度组血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平均明显高于中度组和轻度组,这说明血清 miR-125b-5p、Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平升高与 AIS 患者的神经功能缺损的严重程度有关,可能参与 AIS 的发生发展。Harris S 等^[12]研究显示,高 Hcy 是引起脑血管事件发生的独立危险因素,与脑卒中患者病情发生及进展有关,可作为脑卒中病情严重程度评估的重要指标。朱卫香等^[13]研究发现,AIS 患者血清 Hs-CRP 及 MMP-9 水平明显升高,且与病情的严重程度有关,MMP-9 及 Hs-CRP 可作为评估脑卒中患者病情的重要参考指标。另有研究表明,miR-125b-5p 通过靶向作用于多种蛋白在 AIS 病理过程中对神经元的分化、形成及氧化应激反应的过程起重要

调节作用,为 AIS 的治疗提供了新的靶点^[14]。本研究应用 ROC 曲线分析显示,血清 miR-125b-5p 诊断 AIS 的曲线下面积明显高于 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9,其最佳临界值取 2.10 时,敏感度和特异度较高。由此可见,与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 相比,miR-125b-5p 诊断 AIS 的敏感度和特异度较高,可能是 AIS 诊断的生物标志物。Tiedt S 等^[15]研究发现,miR-125b-5p 在 AIS 患者中明显升高,可作为 AIS 早期诊断的生物学指标,具有较好的应用前景。本研究相关分析显示,AIS 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 均呈正相关,提示 miR-125b-5p 可能与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 共同促进动脉粥样硬化形成,在 AIS 发生发展中发挥重要作用。因此,推测 miR-125b-5p 的高表达可能与 AIS 发生有关。Jia L 等^[16]研究表明,miRNA 在 AIS 患者中高表达,参与 AIS 的发生发展,且与 Hs-CRP 呈正相关,可作为 AIS 早期诊断的潜在标志物,将为临床上 AIS 的预防和治疗提供新的靶点。

综上所述,血清 miR-125b-5p 表达水平在 AIS 患者中明显升高,且与 Hcy、Hs-CRP 及 MMP-9 水平呈正相关,miR-125b-5p 有望作为 AIS 诊断的生物标志物,并可能为 AIS 的临床治疗提供新的思路。但这些研究仍处于初步探索阶段,今后尚需更多的基础实验研究来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Harada S, Inatomi Y, Nakajima M, et al. Clinical characteristics of oldest-old patients with ischemic stroke[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2019, 59(3):125-132.
- [2] Yilmaz SG, Isbir S, Kunt AT, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for atherosclerosis[J]. *In Vivo*, 2018, 32(3):561-565.
- [3] He XW, Shi YH, Zhao R, et al. Plasma levels of miR-125b-5p and miR-206 in acute ischemic stroke patients after recanalization treatment: a prospective observational study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(6):1654-1661.
- [4] Yin J, Zhong C, Zhu Z, et al. Elevated circulating homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein jointly predicts post-stroke depression among Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479(4):132-137.
- [5] Kumar G, Patnaik R. Inhibition of gelatinases(MMP-2 and MMP-9) by withania somnifera phytochemicals confers neuroprotection in stroke: an in silico analysis[J]. *Interdiscip Sci*, 2018, 10(4):722-733.
- [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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [7] Larsson SC, Traylor M, Markus HS. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4):495-501.
- [8] Li Y, Qadir-Nawabi A, Feng Y, et al. Coronary tortuosity is associated with an elevated high-sensitivity C-reactive protein concentration and increased risk of ischemic stroke in hypertensive patients[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4):1579-1584.
- [9] Chen L, Yang Q, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):5253-5257.
- [10] Dewdney B, Trollope A, Moxon J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3):522-530.
- [11] Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The roles of microRNAs in stroke: possible therapeutic targets[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12):1778-1788.
- [12] Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. *Int J Angiol*, 2019, 28(1):34-38.
- [13] 朱卫香, 刘彦敏, 韩亚军, 等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(4):341-343.
- [14] Zeng JF, Zeng ZL, Zhang K, et al. miR-23b-3p and miR-125b-5p downregulate apo(a) expression by targeting Ets1 in HepG2 cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(3):313-323.
- [15] Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 121(8):970-980.
- [16] Jia L, Hao F, Wang W, et al. Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(5):314-319.

(责任编辑:张学颖)