

联合检测血清 miR-124 与 miR-182 的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值

陈南耀¹, 余丹²

(1. 海口市第四人民医院神经内科, 海南省海口市 571199; 2. 海口市人民医院神经内科, 海南省海口市 570208)

[关键词] 急性脑梗死; miR-124; miR-182; 联合诊断; 预后评估

[摘要] **目的** 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清 microRNA-124(miR-124)和 microRNA-182(miR-182)的表达水平,及二者联合检测对脑梗死诊断及预后评估的价值。**方法** 选取 ACI 患者 120 例作为观察组,同期健康体检者 80 例作为对照组。观察组患者根据脑部梗死体积进一步分为小梗死组($<5\text{ cm}^3$)、中梗死组($\geq 5\text{ cm}^3$ 且 $\leq 10\text{ cm}^3$)和大梗死组($>10\text{ cm}^3$)。检测所有入组患者血清 miR-124 和 miR-182 的相对表达量,通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-124 和 miR-182 以及二者联合诊断 ACI 的价值。ACI 患者随访 1 年,分析血清 miR-124 和 miR-182 与预后的相关性。**结果** 观察组患者血清 miR-124 和 miR-182 的相对表达量分别为 (2.63 ± 0.59) 和 (2.69 ± 0.69) ,显著高于对照组[分别为 (1.08 ± 0.32) 和 (1.07 ± 0.46)]($P < 0.05$)。中梗死组和大梗死组 miR-124 相对表达量显著低于小梗死组($P < 0.05$),而 miR-182 相对表达量显著高于小梗死组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,miR-124 相对表达量与脑部梗死体积呈负相关($r = -0.613, P < 0.01$),miR-182 相对表达量与脑部梗死体积呈正相关($r = 0.761, P < 0.01$)。miR-124 以 1.34 为截断值时诊断 ACI 的灵敏度为 73.33%,特异度为 90.00%,ROC 曲线下面积为 0.775(95% CI 0.715 ~ 0.834, $P = 0.030$);miR-182 以 1.45 为截断值时诊断 ACI 的灵敏度为 66.67%,特异度为 87.50%,ROC 曲线下面积为 0.675(95% CI 0.602 ~ 0.749, $P = 0.038$);二者联合诊断的灵敏度为 88.33%,特异度为 86.25%,ROC 曲线下面积为 0.811(95% CI 0.756 ~ 0.866, $P = 0.028$)。联合检测 ROC 曲线下面积显著高于单项检测($P < 0.05$)。随访预后发现,联合诊断为阳性的患者在治疗后 8 个月、12 个月的死亡率显著高于联合诊断为阴性的患者($P < 0.05$)。**结论** miR-124 与 miR-182 在 ACI 患者血清中呈高水平表达,二者联合检测对 ACI 的诊断及预后评估有较好的价值。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The value of combined detection of the expression levels of serum microRNA-124 and microRNA-182 in diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction

CHEN Nanyao¹, YU Dan²

(1. Department of Neurology, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou, Hainan 571199, China; 2. Department of Neurology, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

[KEY WORDS] acute cerebral infarction; miR-124; miR-182; combined diagnosis; prognosis assessment

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the expression levels of serum microRNA-124 (miR-124) and microRNA-182 (miR-182) in acute cerebral infarction (ACI) and the value in the combined diagnosis and prognosis of ACI. **Methods** 120 patients with ACI were enrolled as the observation group, and 80 healthy subjects were used as healthy controls. According to the brain infarct volume, patients of the observation group were divided into small infarction group ($<5\text{ cm}^3$), middle infarction group ($\geq 5\text{ cm}^3$ and $\leq 10\text{ cm}^3$) and large infarction group ($>10\text{ cm}^3$). The relative expression levels of serum miR-124 and miR-182 were measured in all enrolled patients, and the value of combined diagnosis was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve). ACI patients were followed up for one year, and the prognosis of the combined positive and negative groups was analyzed. **Results** The relative expressions of serum miR-124 and miR-182 in ACI patients were (2.63 ± 0.59) and (2.69 ± 0.69) , respectively, which were significantly higher than those in the

[收稿日期] 2018-10-06

[修回日期] 2018-12-03

[基金项目] 海南省自然科学基金面上项目(818MS161)

[作者简介] 陈南耀,副主任医师,研究方向为神经病学(神经内科)。

control group((1.08±0.32) and (1.07±0.46)) ($P<0.05$). The relative expression of miR-124 in the middle and large infarction group was significantly lower than that in the small infarction group ($P<0.05$). The relative expression of miR-182 in the middle and large infarction group was significantly higher than that in the small infarction group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the relative expression of miR-124 was negatively correlated with brain infarct volume ($r=-0.613$, $P<0.01$), and the relative expression of miR-182 was positively correlated with brain infarct volume ($r=0.761$, $P<0.01$). When miR-124 was cut off by 1.34, the sensitivity of diagnosis of ACI was 73.33%, the specificity was 90.00%, the area under the curve was 0.775 (95% CI 0.715 ~ 0.834, $P=0.030$); when miR-182 was cut off by 1.45, the sensitivity of diagnosis of ACI was 66.67%, the specificity was 87.50%, the area under the curve was 0.675 (95% CI 0.602 ~ 0.749, $P=0.038$); the sensitivity of combined diagnosis was 88.33%, the specificity was 86.25%, and the area under the curve was 0.811 (95% CI 0.756 ~ 0.866, $P=0.028$). The area under the combined detection ROC was significantly higher than that of the single test ($P<0.05$). The follow-up prognosis found that the patients with positive diagnosis had significantly higher mortality at 8 months and 12 months after treatment than those with negative diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** miR-124 and miR-182 are highly expressed in the serum of patients with ACI. The combination of the two is of great value in the diagnosis and prognosis evaluation of ACI.

急性缺血性脑卒中又称急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI), 是由于供血不足引起局部脑组织缺血缺氧, 进而出现一系列神经功能障碍症状^[1]。研究显示 ACI 发病一年内的死亡/残疾率高达 45%, 严重危害人们健康, 其诊疗重点在于早发现、早治疗、早预防^[2-3]。目前急性脑梗死的诊断包括卒中量表评分及电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、磁共振成像等影像学手段, 影像学检查对于排除出血性脑卒中具有重要意义, 但 CT 检查在梗死早期不能很好的显示缺血病灶, 而磁共振检查对部分患者 (体内有金属支架等) 并不适用^[4]。因此寻找敏感生物标志物对 ACI 的准确诊断及预后评估具有重要意义。已有关于 C 反应蛋白、白细胞介素 6 等对 ACI 诊断价值的研究, 但其特异性并不高^[5]。miRNA 为一种非编码微小 RNA, 其功能是与目标 mRNA 的 3' 非翻译区结合, 调节目标 mRNA 的转录翻译^[6]。由于 miRNA 具有组织特异性及相对稳定性高、体液丰度高的特点, 研究普遍认为其可作为潜在的组织损伤生物标志物^[7]。miR-124 是一种脑组织特异性微小 RNA, 参与脑部神经发育。研究发现, ACI 大鼠循环 miR-124 表达量明显增加, 提示 miR-124 与 ACI 密切相关^[8]。miR-182 是近年来发现的一种微小 RNA, 研究发现其参与了缺血性脑病的发生^[9]。因此, 本研究检测了 ACI 患者血清 miR-124 和 miR-182 的表达水平, 分析了两种因子与疾病的发生及预后可能的关系, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在我院确诊

住院的 ACI 患者 120 例作为观察组, 其中男性 71 例, 女性 49 例, 年龄 48 ~ 74 岁, 平均年龄 (61.0 ± 6.7) 岁。选取同时期健康体检的身体健康者 80 例作为对照组, 其中男性 42 例, 女性 38 例, 年龄 49 ~ 75 岁, 平均年龄 (62.0 ± 6.5) 岁。两组患者的性别、年龄等一般资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: 观察组: ①符合中华神经科学会于 1996 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准^[10], 并经过脑部 CT 及磁共振成像检查证实。②在发病 72 h 以内入院, 并且为首次出现脑梗死。③家属及患者均对本次研究知情同意。对照组: 经健康体检各项指标正常者。排除标准: ①脑出血疾病及短暂性脑缺血疾病。②合并感染、脑外伤等疾病。③合并恶性肿瘤者。④合并心、肝、肾等严重系统性疾病者。

1.2 分组

在发病 3 天后, 观察组患者进行脑部 CT 检查, 根据以下公式计算脑组织梗死体积: 梗死体积 (cm^3) = $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{检测阳性层数}$ 。其中梗死体积 $<5 \text{ cm}^3$ 者 45 例, 作为小梗死组; 梗死体积 $\geq 5 \text{ cm}^3$ 且 $\leq 10 \text{ cm}^3$ 者 43 例, 作为中梗死组; 梗死体积 $>10 \text{ cm}^3$ 者共 32 例, 作为大梗死组。

1.3 血清 miR-124 和 miR-182 表达水平检测

患者入院 1 天内, 健康者体检时, 通过肘静脉采集静脉血 10 mL, 4 °C 条件下 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 放置于 -80 °C 冰箱保存待测。采用 miRVanaPARISa 试剂盒提取总 RNA, 通过核酸定量检测仪检测总 RNA 的浓度和纯度。采用美国 Ambion 公司的 TaqManmicroRNA 反转录试剂盒检测 miR-124 和 miR-182 表达水平。miR-124 上游引物为 5'-GCTAAG-GCACGCGGTG-3', 下游引物为 5'-

GTGCAGGTC-CGAGGT-3'; miR-182 上游引物为 5'-TTTGGCAATGGTAGAACTCACACT-3', 下游引物为 5'-GCTTTGGCAATGGTAGAACTCACACT-3'; 内参 U6 上游引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。miR-124 和 miR-182 相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行计算。

1.4 联合检测

采用 ROC 曲线确定诊断的临界值, 以 miR-124 或 miR-182 相对表达量为阳性, 判定为联合检测急性脑梗死阳性。

1.5 术后随访

对 120 例 ACI 患者治疗后进行为期 12 个月的随访, 每 4 个月进行一次随访, 统计患者的并发症及生存情况。

1.6 统计学处理方法

本研究所得数据均录入 SPSS17.0 软件进行统计分析。计数资料进行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布的计量资料两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 ANOVA 检验, 采用 Pearson 相关分析评价两种指标间的相关性, 采用 ROC 曲线评估血浆 miR-124, miR-182 及二者联合对 ACI 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 miR-124 和 miR-182 相对表达量比较

观察组血清 miR-124 和 miR-182 相对表达量均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1. 观察组与对照组血清 miR-124 和 miR-182 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of relative expression levels of miR-124 and miR-182 between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	miR-124	miR-182
观察组	120	2.63 ± 0.59	2.69 ± 0.69
对照组	80	1.08 ± 0.32	1.07 ± 0.46
<i>t</i>		14.228	19.922
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同梗死体积组血清 miR-124 和 miR-182 表达水平比较

小梗死组、中梗死组及大梗死组 miR-124 和

miR-182 相对表达量有显著差异 ($P < 0.01$)。中、大梗死组 miR-124 相对表达量显著低于小梗死组 ($P < 0.05$), 而 miR-182 相对表达量显著高于小梗死组 ($P < 0.05$; 表 2)。Pearson 相关分析显示, miR-124 相对表达量与脑部梗死体积呈负相关 ($r = -0.613, P < 0.01$), miR-182 相对表达量与脑部梗死体积呈正相关 ($r = 0.761, P < 0.01$)。

表 2. 小梗死组、中梗死组及大梗死组血清 miR-124 和 miR-182 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of relative expression levels of miR-124 and miR-182 in the small infarction group, middle infarction group and large infarction group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	miR-124	miR-182
小梗死组	45	3.53 ± 1.58	1.98 ± 1.71
中梗死组	43	2.28 ± 1.67 ^b	2.64 ± 1.33 ^a
大梗死组	32	1.84 ± 1.55 ^b	3.77 ± 1.63 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与小梗死组比较; c 为 $P < 0.01$, 与中梗死组比较。

2.3 ROC 曲线分析

miR-124 以 1.34 为截断值时诊断 ACI 的灵敏度为 73.33% (88/120), 特异度为 90.00% (72/80), ROC 曲线下面积为 0.775 (95% CI 0.715 ~ 0.834, $P = 0.030$); miR-182 以 1.45 为截断值时诊断 ACI 的灵敏度为 66.67% (80/120), 特异度为 87.50% (70/80), ROC 曲线下面积为 0.675 (95% CI 0.602 ~ 0.749, $P = 0.038$); 二者联合诊断的灵敏度为 88.33% (106/120), 特异度为 86.25% (69/80), ROC 曲线下面积为 0.811 (95% CI 0.756 ~ 0.866, $P = 0.028$)。联合检测 ROC 曲线下面积显著高于单项检测 ($P < 0.05$), 具有较高的诊断价值 (图 1 和表 3)。

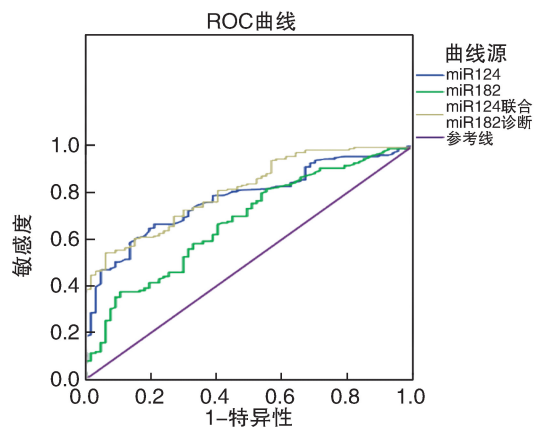


图 1. ROC 曲线分析

Figure 1. ROC curve analysis

表 3. 单项检测和联合检测 ROC 曲线下面积比较

Table 3. Comparison of area under the ROC curve for single and joint detection

指标	曲线下面积	标准误	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
miR-124	0.775	0.030	0.715 ~ 0.834	73.33	90.00
miR-182	0.675	0.038	0.602 ~ 0.749	66.67	87.50
联合检测	0.811	0.028	0.756 ~ 0.866	88.33	86.25

2.4 联合检测与预后的关系

120 例 ACI 患者中有 106 例被联合检测诊断为阳性,14 例诊断为阴性,联合诊断为阳性的患者在治疗后 8 个月、12 个月的死亡率显著高于联合诊断为阴性的患者($P < 0.05$; 表 4)。

表 4. 联合检测与治疗死亡关系

Table 4. Relationship between the joint detection and death after treatment

联合检测结果	n	死亡[例(%)]		
		4 个月	8 个月	12 个月
阳性	106	12(11.32)	25(23.58)	38(35.85)
阴性	14	0(0.00)	0(0.00)	1(7.14)
χ^2		1.762	4.175	4.652
P		0.184	0.041	0.031

3 讨论

脑卒中具有高发病率、高致死率和高致残率的特点,是威胁人类生命健康的严重疾病。关于缺血性脑卒中的发病机制,主要包括缺血缺氧引起的炎症反应、自由基损伤、细胞凋亡等^[2]。缺血性脑卒中的治疗重点在于把握早期治疗时机,这就要求在最短时间内对疾病做出迅速而准确的诊断。目前对于缺血性脑卒中的诊断主要依据卒中量表评分、CT 及 MRI 影像学手段,这些检测方法诊断的准确性有待提高,同时使用也有一定的限制^[11]。寻找特异性高、方便检测的生物标志物对于 ACI 的诊断与治疗具有重要意义。近年来基因芯片技术得到快速发展,已能够鉴定组织提取的 RNA,使 RNA 成为可检测的生物标志物用于疾病诊断成为现实。微小 RNA 是 20 世纪 90 年代发现的可调控基因表达的一类小分子 RNA,研究发现其广泛参与了细胞的增殖分化,并能够调控细胞凋亡。循环 miRNA 稳定性较高,目前已有的检测手段可准确快速的对其进行检测,已逐渐成为疾病早期诊断的新型生物标

志物^[12]。

miR-124 是脑部特异性的 miRNA,其在脑部神经发育和调控中枢神经功能中发挥重要作用。一系列动物实验表明,在缺血性脑卒中动物模型中,miR-124 出现高表达,通过减轻炎症反应、抑制细胞凋亡等途径保护神经元和脑部组织^[13]。在本研究中发现,ACI 患者的血清 miR-124 表达显著高于健康者。冯锦丽等^[14]研究了 ACI 患者循环 miR-124 的表达情况,同样发现 ACI 患者循环 miR-124 出现高表达,与本文研究结果一致。本研究通过进一步比较不同梗死体积患者血清 miR-124 表达水平的差异发现,梗死体积越大,miR-124 表达水平越低。Sun 等^[15]通过敲除小鼠 miR-124 基因,观察对缺血性脑卒中小鼠模型脑部梗死体积的影响,发现 miR-124 基因敲除小鼠的脑部梗死体积显著增加,与本文研究结果一致。Sun 等进一步通过体外试验证实,miR-124 能够促进凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达,因此推测其可能通过抑制细胞凋亡发挥保护脑组织、减少梗死体积的作用。提示外周血 miR-124 表达与 ACI 的发病急和病情进展密切相关。

在缺血缺氧性脑损伤中,miR-182 是另一种发挥重要作用的微小 RNA。Cui 等^[16]在小鼠大脑缺血缺氧模型中,观察到大脑皮质 miR-182 表达量显著增加,推测其参与了脑缺血缺氧过程。在本研究中,同时考察了 ACI 患者血清 miR-182 表达量的变化,结果发现 ACI 患者血清 miR-182 相对表达量显著增加。通过比较不同梗死体积患者血清 miR-182 表达量发现,患者脑部梗死体积越大,血清 miR-182 相对表达量越高,表明 miR-182 在缺血性脑卒中的疾病进展过程中发挥促进作用。有研究证实^[17],miR-182 能够通过下调抗凋亡蛋白的表达,促进细胞凋亡,加重脑损伤;miR-182 同时可通过促进自由基的产生、降低抗氧化物的活性参与对氧化应激过程的调控,进一步加重脑损伤,与脑梗死的发病以及脑损伤病情恶化存在密切关联。

miR-124 和 miR-182 在 ACI 的发生发展中发挥重要作用。本研究发现,miR-124 以 1.34 为诊断截断值时,其诊断灵敏度为 73.33%;miR-182 以 1.45 为诊断截断值时,其诊断灵敏度为 66.67%。进一步通过 ROC 曲线分析发现,miR-124 和 miR-182 单独诊断的曲线下面积分别为 0.775、0.675,单独检测的诊断价值均不高。Ji 等^[18]研究了血清循环 miR-124 在急性缺血性脑卒中中的诊断价值,得出其诊断的曲线下面积为 0.697 6,与本文结果的 0.775 稍有偏差,分析其原因可能是样本量差异所

致。通过本研究结果及 Ji 等研究均可发现 miR-124 单独作为缺血性脑卒中诊断的效能较低, 诊断价值不高。张丽娜等^[9] 人的研究表明, 血清 miR-182 对脑梗死的早期诊断具有一定价值, 因此本研究将 miR-124、miR-182 进行联合检测, 评价其诊断效能。通过 ROC 曲线分析, 当二者联合检测时, 诊断灵敏度为 88.33%, 特异度为 86.25%, 联合检测的曲线下面积为 0.811, 诊断价值较高。有研究证实^[19], 脑缺血性损伤后的缺血性适应能够对神经元起保护作用, 而 miR-124 通过调节细胞分化、代谢、增殖、凋亡及免疫调节等参与了这一过程, 在该过程中发挥重要作用。而 miR-182 则是通过促进细胞凋亡, 促进脑损伤, 两种微小 RNA 在脑损伤的多种病理进程中分别发挥了不同的作用。分析联合检测之所以提高了诊断的灵敏度和特异度, 具有较高诊断价值, 可能与两种因子代表了不同的病理进程, 对处于不同阶段的脑梗死都有很好的诊断效能有关。

缺血性脑卒中的病理损伤机制包括氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等, 最终对神经细胞造成损伤。miR-124 与 miR-184 通过参与调控这些过程, 影响疾病的预后。本研究对 ACI 患者进行随访 1 年发现, miR-124 和 miR-182 的异常表达与患者的生存率同样密切相关。miR-124 和 miR-182 联合检测为阳性者, 1 年内死亡率明显高于阴性者。脑梗死发生后, 局部微循环的持续恶化诱导神经细胞凋亡, 是梗死体积扩大和迟发性神经元损伤的重要机制; 缺血部位微环境的改变同时诱导炎症因子聚集和浸润, 发生炎症反应, 局部出现充血和水肿, 进一步加重脑部损伤^[20-21]。我们推测, miR-124 和 miR-182 可能参与了疾病的整个病理生理过程, 其具体的影响机制可能涉及到对炎症反应、细胞凋亡的调控等, 对患者的预后同样具有重要影响。

将 miR-124 和 miR-182 联合检测作为 ACI 辅助诊断的方法之一, 与目前临床常规方法比较, 操作简便, 无需患者的过多配合, 更易实现。本研究尚需进一步研究, 探索在 ACI 早期(6 h 内) miR-124 和 miR-182 的表达变化, 以期为 ACI 的更早期诊断提供有效手段。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [2] 王班, 关天嘉, 尤莉莉, 等. 我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(2): 216-219.
- [3] 吴丹红, 李华. 急性缺血性脑卒中最新诊治指南解读[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(9): 647-648.

- [4] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 281-287.
- [5] 张作念, 王志晔, 倪梦园, 等. 急性缺血性卒中患者血清促炎性细胞因子水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 6-9.
- [6] Ludwig N, Leidinger P, Becker K, et al. Distribution of miRNA expression across human tissues[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(8): 3865-3877.
- [7] Kulcheski FR, Christoff AP, Margis R. Circular RNAs are miRNA sponges and can be used as a new class of biomarker[J]. J Biotechnol, 2016, 20(238): 42-51.
- [8] Sun Y, Gui H, Li Q, et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(10): 813-819.
- [9] 张丽娜, 吴铁军, 吴大玮, 等. 外周血 miR-182 联合 IL-17 对 ICU 子痫患者并发脑梗死的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 525-530.
- [10] 中华神经科学会. 脑血管病分类诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381.
- [11] 张家康, 王泉雄, 陈鑫, 等. 急性缺血性脑卒中中循环 miRNA 的相关研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(3): 213-215.
- [12] Chen X, Yan CC, Zhang X, et al. WBSMDA: within and between score for miRNA-disease association prediction[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 21106.
- [13] Weng H, Shen C, Hirokawa G, et al. Plasma miR-124 as a biomarker for cerebral infarction[J]. Biomed Res, 2011, 32(2): 135-141.
- [14] 冯锦丽, 王卫. 急性脑梗死患者循环 miR-124 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系及其诊断价值[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 21-38.
- [15] Sun Y, Gui H, Li Q, et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(10): 813-819.
- [16] Cui H, Yang L. Analysis of microRNA expression detected by microarray of the cerebral cortex after hypoxic-ischemic brain injury[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(6): 2147-2152.
- [17] Yi H, Huang Y, Yang F, et al. MicroRNA-182 aggravates cerebral ischemia injury by targeting inhibitory member of the ASPP family (iASPP) [J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 15(620): 52-58.
- [18] Ji Q, Ji Y, Peng J, et al. Increased brain-specific miR-9 and miR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163645.
- [19] 缪薇. 脑缺血后适应 microRNA 保护作用机制的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [20] 陈晓迪, 朱洪权, 宋唯一, 等. 脑源性神经营养因子与脑梗死的关系[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 155-157.
- [21] 戚游, 王玉. 血浆炎症因子变化与进展性脑梗死关联性的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(12): 1087-1090.

(此文编辑 许雪梅)