

中重度颅脑损伤并发脑梗死患者血清 miRNA-124 与 miRNA-210 表达的临床意义*

程永红¹, 肖小平² (1. 商洛市中心医院检验科,

陕西商洛 726000, 2. 西安市第八医院检验科, 西安 710061)

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(microRNA, miRNA)-124 和 miRNA-210 表达在中重度颅脑损伤并发外伤性脑梗死中的临床应用价值。方法 收集商洛市中心医院和西安市第八医院住院治疗的 57 例中重度颅脑损伤患者的血清及临床资料, 依据是否发生外伤性脑梗死分为梗死组 22 例, 未梗死组 35 例, 并设立对照组(24 例), 采用实时荧光定量聚合酶链反应(Real-time-PCR, RT-PCR)技术检测血清 miRNA-124 和 miRNA-210 的表达。比较分析血清 miRNA-124 和 miRNA-210 的变化与外伤性脑梗死的关系。结果 血清 miRNA-124 和 miRNA-210 在梗死组、未梗死组和对照组的表达分别为 $(0.90 \pm 0.18, 0.39 \pm 0.07, 0.18 \pm 0.03)$ 和 $(0.95 \pm 0.20, 0.42 \pm 0.10, 0.21 \pm 0.04)$ 。与对照组比较, 血清 miRNA-124 和 miRNA-210 在未梗死组和梗死组的表达显著上调, 差异均有统计学意义($t=22.99, 23.67$, 均 $P<0.01$; $t=35.37, 36.93$, 均 $P<0.01$)。两标志物在梗死组的表达显著高于未梗死组, 差异均有统计学意义($t=23.27, 25.12$, 均 $P<0.01$)。大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)及大脑后动脉(PCA)在梗死组、未梗死组和对照组的平均流速分别为 $(36.9 \pm 7.6, 45.3 \pm 8.6, 33.9 \pm 5.5)$ cm/s, $(60.3 \pm 7.9, 79.2 \pm 12.7, 49.6 \pm 7.2)$ cm/s, $(51.3 \pm 7.7, 70.5 \pm 11.9, 43.1 \pm 6.9)$ cm/s。ACA, MCA 及 PCA 在未梗死组的平均流速与对照组比较明显增快, 差异有统计学意义($t=12.23, 13.10, 13.16$, 均 $P<0.01$)。ACA, MCA 和 PCA 在梗死组的平均流速分别与未梗死组及对照组比较明显减慢, 差异有统计学意义 [$t=11.30, 12.67, 12.09$, 均 $P<0.01$], ($t=11.37, 11.52, 11.09$, 均 $P<0.01$)。miRNA-124 和 miRNA-210 在梗死组的表达具有正相关性($r=0.629$, 均 $P<0.01$), 它们分别与梗死组 ACA, MCA 和 PCA 的平均流速具有负相关性 [$r=-0.653, -0.620, -0.613$, 均 $P<0.01$], ($r=-0.679, -0.656, -0.637$, 均 $P<0.01$), 而与未梗死组 ACA, MCA 和 PCA 的平均流速则具有正相关性 [$r=0.640, 0.596, 0.607$, 均 $P<0.01$], ($r=0.676, 0.625, 0.638$, 均 $P<0.01$)。结论 检测血清 miRNA-124 和 miRNA-210 的表达可预测外伤性脑梗死的发生及判断其危险程度, 估计病情的发展状况。

关键词: 颅脑损伤; 外伤性脑梗死; miRNA-124; miRNA-210

中图分类号: R651.15; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)03-083-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.03.021

Clinical Application in Detecting Serum microRNA-124 and microRNA-210 in the Moderately Severe Craniocerebral Injury Complicated with the Traumatic Cerebral Infarction

CHENG Yong-hong¹, XIAO Xiao-ping² (1. Department of Clinical Laboratory,
the Central Hospital of Shangluo City, Shaanxi Shangluo 726000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Eighth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of the levels of serum miRNA-124 and miRNA-210 in the moderately severe craniocerebral injury complicated with the traumatic cerebral infarction. **Methods** The serum and clinical data in 57 cases of patients with the moderately severe craniocerebral injury from the Central Hospital of Shangluo City and the Eighth Hospital of Xi'an City were collected. Patients were divided into the infarction group ($n=22$) and non infarction group ($n=35$) in accordance with whether there happened the traumatic cerebral infarction, and set up the control group (24 cases in control group), using the real-time fluorescent quantitative PCR (Real-time-PCR, RT-PCR) technology to detect the expression of serum miRNA-124 and miRNA-210 in comparative analysing the relationship between the changes of serum miRNA-124, -210 and the traumatic cerebral infarction. **Results** In the infarcted group, non-infarcted group and control group, the expression of miRNA-124 were $0.90 \pm 0.18, 0.39 \pm 0.07$ and 0.18 ± 0.03 , which of miRNA-210 were $0.95 \pm 0.20, 0.42 \pm 0.10$ and 0.21 ± 0.04 . The expression of serum miRNA-124 and miRNA-210 in the the infarcted group and non-infarcted group significantly increased compared with those in the control group, the differences had statistical significances ($t=22.99, 23.67$, all $P<0.01$ and $t=35.37, 36.93$, all $P<0.01$). The expression of the two markers were higher in the infarction group than those in the non-infarction group ($t=23.27, 25.12$, all $P<0.01$). In the infarction group, non in-

* 作者简介: 程永红(1968—), 女, 大专学历, 主管检验师, 研究方向: 脑卒中的基因诊断, E-mail: 554283592@qq.com.

通讯作者: 肖小平(1968—), 男, 本科学历, 主管检验师, 研究方向: 脑卒中的基因诊断, E-mail: 3248089878@qq.com.

infarction group and the control group, the average velocity of the anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral artery (MCA) and posterior cerebral artery (PCA), respectively, were $(36.9 \pm 7.6, 60.3 \pm 7.9, 51.3 \pm 7.7)$ cm/s, $(45.3 \pm 8.6, 79.2 \pm 12.7, 70.5 \pm 11.9)$ cm/s, $(33.9 \pm 5.5, 49.6 \pm 7.2, 43.1 \pm 6.9)$ cm/s. The average velocity of MCA, PCA and ACA was obviously increased in non infarction group compared with those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=12.23, 13.10, 13.16$, all $P<0.01$). However, the significantly decreased presences were also shown in the infarction group compared with those in the non-infarction group and the control group ($t=11.30, 12.67, 12.09$, all $P<0.01$ and $t=11.37, 11.52, 11.09$, all $P<0.01$). In the infarction group, the expression of the miRNA-124 and miRNA-210 had a positive correlation ($r=0.629$, all $P<0.01$). In the infarction group, the negative relation had been found between the expression of two markers and the average flow velocity of ACA, MCA and PCA ($r=-0.653, -0.620, -0.613$, all $P<0.01$ and $r=-0.679, -0.656, -0.637$, all $P<0.01$), while in the non-infarction group, the positive relation had been presented between them ($r=0.640, 0.596, 0.607$, all $P<0.01$; $r=0.676, 0.625, 0.638$, all $P<0.01$). **Conclusion** Detecting the expression of serum miRNA-124, miRNA-210 can predict the occurrence of traumatic cerebral infarction, and judge the dangerous degree in estimating the development of the disease.

Keywords: craniocerebral injury; traumatic cerebral infarction; miRNA-124; miRNA-210

外伤性脑梗死是颅脑损伤的并发症之一,其发生率超过10%,并且增加了颅脑损伤患者的病死率及致残率。因此,阻止脑梗死急性期病情进展对疾病的预后具有重要意义。微小RNA(miRNA)是一类长约22bp的非蛋白质编码的小分子RNA。研究证实miRNAs通过调控基因表达对细胞增殖、分化、凋亡等细胞行为起调控作用。人类20%~30%的蛋白质编码基因的表达受到miRNAs调控,某些miRNAs在中枢神经系统的发育、信号传导通路的调节以及神经保护等过程中发挥重要作用^[1]。越来越多的证据表明,异常的miRNAs表达涉及到各种肿瘤、阿尔茨海默病、帕金森病、唐氏综合症、精神分裂症和脑卒中^[2]。本研究采用实时荧光定量PCR技术检测颅脑损伤后并发外伤性脑梗死患者血清miRNA-124和miRNA-210的表达,旨在探讨外伤性脑梗死的发病机制,并为颅脑损伤并发脑梗死的预防和治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月~2016年12月在商洛市中心医院和西安市第八医院神经外科住院治疗的中重度颅脑损伤患者57例,其中并发外伤性脑梗死患者22例(梗死组),男性16例,女性6例,年龄 37.2 ± 16.9 岁;未发生外伤性脑梗死患者35例(未梗死组),男性26例,女性9例,年龄 39.7 ± 15.3 岁。颅脑外伤患者均于伤后24h内入院。根据GCS评分及CT表现判定病情程度,其中轻型GCS 15~13分,中型GCS 12~9分,重型GCS 8~6分。所有患者均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准。外伤性脑梗死诊断标准:入院时头颅CT或MRI检查确定无脑梗死,而在住院治疗期间出现脑梗死。梗死组GCS评分3~8分的病例数为9例,发生脑疝和低血压病例数分别为14例和11例;而未梗死组发生上述风险

因素的病例数分别为5例,5例和3例。采用Logistic回归分析上述三种风险因素的结果显示($\chi^2=0.263, P>0.05$; $\chi^2=28.76, P<0.05$; $\chi^2=23.27, P<0.05$),脑疝和低血压是中重型颅脑损伤并发外伤性脑梗死的独立危险因素($P<0.05$)。

选取24例同期无任何肿瘤病史的健康体检者作为对照组,男性16例,女性8例,年龄 35.9 ± 16.3 岁。所有患者既往均无高血压、心脏病、糖尿病或口服抗凝药物的病史。各组的性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准,并得到所有研究对象的许可。

1.2 试剂和仪器 采用德国EME公司TC-8080型经颅多普勒超声诊断仪检测受试者大脑ACA, MCA及PCA的流速。RNA提取使用美国Invitrogen公司产品。PCR试剂盒采用TaqMall RNA Reverse Transcripts Kits。lightCycler荧光PCR仪采用德国Roche公司产品。

1.3 方法

1.3.1 研究方法:选择患者的格拉斯哥昏迷(GCS)评分、脑疝及低血压资料进行回顾性分析。脑疝诊断标准为中、晚期意识昏迷伴有一侧或双侧瞳孔散大。未梗死组于入院后7天及梗死组于CT发现梗死后行经颅多普勒超声测量大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)及大脑后动脉(PCA)的平均流速。采用德国EME公司TC-8080型经颅多普勒超声(TCD)诊断仪检测受试者大脑ACA, MCA及PCA的流速,探头频率2MHz。受检者检查时,探头置于颞窗,探头涂上足够的超声耦合剂,探头与皮肤保持一定压力,以利超声束穿透。取样深度:ACA为55~65mm, MCA为50~60mm, PCA为60~70mm。测量MCA时探头与颞窗皮肤垂直,测量ACA及PCA时探头分别指向颞前和颞后,与皮肤成 $55^\circ \sim 65^\circ$ 的夹角。

1.3.2 标本采集:所有患者在伤后6h分别采集

静脉血,将采集到的血液在2 h内作如下处理:4℃ 3 000 r/min离心10 min,取上清,4℃ 3 000 r/min进一步离心10 min,将所得的血清标本分装于无RNA酶和DNA酶的冻存管中,-80℃保存。

1.3.3 miRNAs表达量测定:①RNA提取:采用mirVANA PARIS试剂盒提取总RNA。在冰上融化血清,吸取100 μl,加入等体积的变性液,涡旋混匀,在冰上孵育5 min;再加入等体积的酸/酚/氯仿,涡旋混匀1 min,冷冻离心5 min,重复此步骤三次,再与1.25倍体积的无水乙醇充分混合,过柱,洗柱2次,将所得的RNA用缓冲液稀释;混匀后,加样于1 g/ml琼脂糖凝胶的样品孔内进行电泳。电泳条件:70伏电压电泳15 min。电泳后的琼脂糖凝胶在紫外透射分析仪下观察。若RNA在5s,18s和28s条带清晰可见,表示RNA可用于反转录。②RNA纯度检测:根据提取总RNA大概量稀释(用10 mmol/L Tris·HCl pH7.0稀释)到适当浓度范围,再用紫外分光光度计测定260 nm和280 nm波长下的光密度值。若 A_{260nm}/A_{280nm} 的比值在1.7~2.0间则考虑总RNA溶液无杂质。将合格的总RNA于-80℃保存备用。③RNA反转录:根据TaqMall microRNA Reverse Transcripts Kits操作说明书进行RT-PCR。采用β-actin作为内对照,用pfimer5软件设计引物,miRNA-210引物序列为:正义链:5'-GCCCATC-CTCAAATACAAAGC-3',反义链:5'-GGTCCT-GAACACAAAATGAGC-3',扩增产物大小310 bp。miRNA-155的引物序列为:正义链:5'-TTA-ATGCTAATCGTGACT-3',反义链:5'-ACCT-GAGAGTAGACCAGA-3',产物长度325bp。β-actin的引物序列为:正义链:5'-ATGTCACG-CACGATTTCC-3',反义链:5'-CTGTCCCTG-TATGCCTCTG-3',产物长度560 bp。每个样品取3 μl反转录,PCR反应体系如下:10 μl 2×Taq-man通用的PCR预混物,1 μl 20×miRNA特异性引物,1.33 μl cDNA,7.67 μl水;反应条件:95℃变性10 min,95℃15 s,60℃1 min,50个循环,置于4℃结束反应。在扩增体系中,内参照β-actin

mRNA分别与miRNA-210,-124在同一体系中共同扩增。④miRNAs表达量计算:将扩增产物进行电泳。电泳后,在图像处理系统上分析、计算,得出miRNA-210,-124,β-actin的光密度,以β-actin的光密度为参考物,求出miRNA-210,-124光密度的变化值(ΔCt),以 $2^{-\Delta Ct}$ 得到miRNA-210,-124相对表达量。

1.4 统计学分析 采用SPSS18.0统计软件进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间量的比较采用t检验,率的比较采用 χ^2 检验。相关性分析用Pearson法。采用二元Logistic回归模型模拟外伤性脑梗死危险因素分布。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组ACA,MCA及PCA的平均流速比较 见表1。ACA,MCA及PCA在未梗死组的平均流速与对照组比较明显增快,差异有统计学意义($t = 12.23, 13.10, 13.16$,均 $P < 0.01$)。ACA,MCA及PCA在梗死组的平均流速与未梗死组及对照组比较明显减慢,差异有统计学意义($t = 11.30, 12.67, 12.09$; $t = 11.37, 11.52, 11.09$,均 $P < 0.01$)。

2.2 各组血清miRNA-210,miRNA-124表达比较 见表1。血清miRNA-124,miRNA-210在梗死组和未梗死组的表达分别与对照组比较明显上调,差异有统计学意义($t = 35.37, 36.93$; $t = 22.99, 23.67$,均 $P < 0.01$)。两标志物在梗死组的表达高于未梗死组,差异有统计学意义($t = 23.27, 25.12$,均 $P < 0.01$)。

2.3 相关性分析 血清miRNA-124,miRNA-210在梗死组的表达呈正相关性($r = 0.629$,均 $P < 0.01$)。两标志物分别与梗死组ACA,MCA及PCA的平均流速有负相关性($r = -0.653, -0.620, -0.613$,均 $P < 0.01$; $r = -0.679, -0.656, -0.637$,均 $P < 0.01$),而分别与未梗死组ACA,MCA及PCA的平均流速呈正相关性($r = 0.640, 0.596, 0.607$,均 $P < 0.01$; $r = 0.676, 0.625, 0.638$,均 $P < 0.01$)。

表1 各组脑血清参数及血清miRNA-210,miRNA-124水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	梗死组($n=22$)	未梗死组($n=35$)	对照组($n=24$)
ACA(cm/s)	36.9±7.6	60.3±7.9	51.3±7.7
MCA(cm/s)	45.3±8.6	79.2±12.7	70.5±11.9
PCA(cm/s)	33.9±5.5	49.6±7.2	43.1±6.9
miRNA-124	0.90±0.18	0.39±0.07	0.18±0.03
miRNA-210	0.95±0.20	0.42±0.10	0.21±0.04

注:ACA:大脑前动脉;MCA:大脑中动脉;PCA:大脑后动脉;miRNA-124:微小RNA-124;miRNA-210:微小RNA-210。

3 讨论 研究发现,在颅脑损伤6 h后的大鼠大脑皮质中存在136个miRNAs表达,其中13个表达上调两倍以上,14个表达下调两倍以上^[1];近年来在卒中患者及动物模型的血清和脑组织中也检测到miRNAs的表达^[3]。创伤性颅脑损伤常伴有脑疝、低血压及其周围器官水肿等,外伤性脑梗死也是其并发症之一。颅脑损伤后脑血管受到压迫或牵拉而引起痉挛或管腔变狭窄导致其供血区域缺血、缺氧,这种变化不能及时缓解可能导致外伤性脑梗死的发生^[4]。彭彬等^[5]通过构建阻塞小鼠大脑中动脉模型来研究miRNAs的表达,结果发现缺血1h以及再灌注24,48 h的血浆和脑组织miRNAs水平呈现显著的表达差异。Sun等^[6]也通过相似的实验研究miRNA-124对氧气和葡萄糖剥夺后诱导细胞凋亡相关蛋白的影响,结果发现缺血区域miRNA-124水平较未缺血区域显著升高。现在更多的研究证明循环中存在着稳定的miRNAs。Patrik等^[7]研究认为血浆miRNA-124水平可以反映和监测早期缺血性脑损伤的病程进展。本研究通过对外伤性脑梗死患者的研究发现,梗死组、未梗死组患者血清miRNA-124表达显著高于对照组,提示颅脑损伤患者脑血管内皮细胞可能存在缺血、缺氧;进一步的研究显示梗死组、未梗死组miRNA-124的表达存在显著性差异,提示脑血管的缺血、缺氧未能及时得到纠正可能是导致脑梗死发生的重要因素。以上研究显示miRNA-124在缺血性脑卒中的发病机制和病理变化过程中发挥着重要的调节作用。提示miRNA-124可能会成为脑卒中的诊断和治疗标志物。

局部脑血管内皮细胞在急性脑缺血后容易发生死亡导致血脑屏障的破坏,加重神经细胞损伤,使脑梗死面积增大。Lou等^[8]通过构建小鼠缺血性脑损伤模型的研究发现,miRNA-210的过表达与小鼠脑缺血后新生血管生成有关。Zeng等^[9]的报道认为miRNA-210过表达促进缺血小鼠受损大脑的新生血管生成,增加神经细胞的数量。他们进一步的研究显示miR-210水平可能与小鼠缺血性脑损伤的发病机制和修复过程有关。目前诸多研究表明^[10],在正常的血管内皮细胞中miR-210呈过表达,其通过下调靶基因eph-rinA3的表达促进血管新生。miRNA-210在卒中中的作用机制可能为miRNA-210的过表达上调内皮细胞Notch1信号通路,诱导内皮细胞迁移并在血管基底膜上形成毛细血管样结构,该过程促进脑梗死后脑组织的修复,预防缺血性神经元死亡^[8]。本研究结果显示脑梗死组、未梗死组患者血清中miRNA-210表达显著高于对照组,显示创伤性颅脑损伤患者可能存

在脑组织的缺血和缺氧。梗死组miRNA-210的过表达提示该标志物可能参与梗死组织的自我修复过程。因此笔者认为miRNA-210可作为诊断和治疗缺血性脑卒中的潜在靶点。

经颅多普勒超声(TCD)技术通过检测颅脑损伤患者颅内血流动力学变化,早期预测颅脑损伤患者的颅内压增高状况。并依据其变化进行有效治疗,防止脑损害的加重,改善患者的预后。当TCD显示脑血流速度轻度增快时,提示伤情轻,预后良好;当TCD显示血流速度明显增高,提示颅内压开始增高;当TCD显示平均血流速度明显降低时,提示颅内压急剧增高,脑循环郁滞,脑血流减少,发生脑梗死的风险增大且预后差^[11]。本研究结果显示未梗死组ACA,MCA及PCA的平均流速增快,提示该组患者颅内压开始增高。梗死组梗死侧的血流速降低,推测脑损伤可能加重,缓慢的血流速度容易引起血栓形成并促进脑梗死病程的进展。相关性分析的研究显示梗死组患者血清miRNA-210,miRNA-124表达与脑血流三项指标具有显著相关性,提示两项分子标志物与颅脑损伤及其并发脑梗死的病变过程密切相关。因此,通过研究血清miRNA-210,miRNA-124与外伤性脑梗死疾病中的作用,可丰富人们对该病发病机制的认识,并可能为外伤性脑梗死的早期诊断及治疗提供一条新的思路。

参考文献:

- [1] 孙婷怡,刘良,刘子龙. MicroRNA在创伤性脑损伤的研究进展[J]. 中国法医学杂志, 2013, 28(6): 484-487.
Sun TY, Liu L, Liu ZL. Advances of microRNA in traumatic brain injury[J]. Chinese Journal of Forensic Medicine, 2013, 28(6): 484-487.
- [2] 何三军,韩亦非. 陕西省汉族人群miR-149基因多态性与缺血性脑卒中相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(6): 32-34, 38.
He SJ, Han YF. Association between miR-149 polymorphism and ischemic stroke in Han population in Hanzhong of Shaanxi[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(6): 32-34, 38.
- [3] Guo D, Liu J, Wang W, et al. Alteration in abundance and compartmentalization of inflammation-related miRNAs in plasma after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44(6): 1739-1742.
- [4] 程京. 血必净联合前列地尔治疗脑梗死急性期的疗效及安全性观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(7): 57-60.
Cheng J. Effect and safety of Xuebijing combined alprostadil in the treatment of acute period of cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2014, 17(7): 57-60.
- [5] 彭彬,吴大玉,孙象兰,等. 急性脑梗死早期血中miRNAs水平与脑侧支循环建立的关系[J]. 中风与

- 神经疾病杂志, 2016, 33(2):100-103.
- Peng B, Wu DY, Sun XL, et al. The correlation between miRNAs levels and collateral pathway in the patients with acute cerebral infarction[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2016, 33(2): 100-103.
- [6] Sun Y, Gui H, Li Q, et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2013, 19(10):813-819.
- [7] Gilje P, Gidlöf O, Rundgren M, et al. The brain-enriched microRNA miR-124 in plasma predicts neurological outcome after cardiac arrest[J]. Critical Care, 2014, 18(2):R40.
- [8] Lou YL, Guo F, Liu F, et al. miR-210 activates notch signaling pathway in angiogenesis induced by cerebral ischemia[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2012, 370(1/2):45-51.
- [9] Zeng LL, He XS, Liu JR, et al. Lentivirus mediated overexpression of microRNA-210 improves long-term outcomes after focal cerebral ischemia in mice[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2016, 22(12): 961-969.
- [10] 靳兰洁, 舒适, 周爽. miR-210与缺血性脑卒中的最新研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(4): 256-257.
- Jin LJ, Shu S, Zhou S. The latest research progress between miR-210 and ischemic stroke[J]. Stroke and Nervous Disease, 2015, 22(4):256-257.
- [11] 李跃群, 宋国红, 刘尚伟, 等. 经颅多普勒超声诊断重型颅脑损伤患者脑死亡的应用分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(5):442-445.
- Li YQ, Song GH, Liu SW, et al. Application of transcranial doppler ultrasonography on brain death in severe craniocerebral injury[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2016, 25(5): 442-445.
- 收稿日期:2017-10-30 修回日期:2018-03-17
-
- (上接82页)种类、不同pH值和基质溶液浓度等因素。改良法PEG沉淀效果明显优于传统方法,为进一步研究HBsAg-CIC在HBV感染不同阶段的致病机理提供了一个可靠的技术手段,同时对于各类病原体或自身抗原所致疾病中形成的CIC研究工作提供了新思路。
- 参考文献:
- [1] Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's immunobiology[M]. 8th Ed. Garland Publishing Inc, 2012.
- [2] Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system[J]. Nat Immunol, 2015, 16(4):343-353.
- [3] Rojko JL, Evans MG, Price SA, et al. Formation, clearance, deposition pathogenicity and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies[J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(4):725-764.
- [4] Takeda K, Maruki M, Yamagaito T, et al. Highly sensitive detection of hepatitis B virus surface antigen by use of a semiautomated immune complex transfer chemiluminescence enzyme immunoassay[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7):2238-2244.
- [5] Dai Y, Hu Z, Chen Y, et al. A novel general and efficient technique for dissociating antigen in circulating immune complexes[J]. Electrophoresis, 2018, 39(2): 406-416.
- [6] Moore TL. Immune complexes in juvenile idiopathic arthritis[J]. Front Immunol, 2016(7):177.
- [7] Reshetnyak T, Alexandrova EN, Seredavkina NV, et al. AB0434 antibody to dsDNA (anti-dsDNA), circulating immune complex (cic) in systemic lupus erythematosus (sle) and antiphospholipid syndrome (aps)[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(suppl 3):A921.
- [8] 成军, 戴玉柱, 闫利, 等. 一种免疫复合物缓冲剂及其应用, 中国专利: ZL 2014 10033277. 4[P]. 2016-4-6.
- Cheng J, Dai YZ, Yan L, et al. An immune complex dissociation buffer agent and its application, CN: ZL 2014 10033277. 4[P]. 2016-4-6.
- [9] 成军, 孙长贵, 戴玉柱, 等. 一种用于免疫复合物缓冲解离剂的CIC复溶剂, 中国专利: ZL201410034039. 5[P]. 2016-4-6.
- Cheng J, Sun CG, Dai YZ, et al. An immune complex dissociation buffer agent CIC complex solvent, CN: ZL201410034039. 5[P]. 2016-4-6.
- [10] 管晓龙, 王海永, 周莹, 等. 类风湿关节炎血清免疫复合物的质谱鉴定与差异蛋白分析[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5):495-501.
- Guan XL, Wang HY, Zhou Y, et al. Differentially expressed proteins in serum immune complexes of rheumatoid arthritis: Analysis by mass spectrometry[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2017, 30(5): 495-501.
- [11] Sobenin IA, Salonen JT, Zhelankin AV, et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: Role in atherosclerosis and diagnostic value[J]. Bio Med Res Int, 2014(2014):205697.
- [12] Yao X, Wang X, Zhao C, et al. Transcriptional analysis of immune-related genes in dendritic cells from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive transgenic mice and regulation of Fc gamma receptor IIB by HBsAg-anti-HBs complex[J]. J Med Virol, 2011, 83(1):78-87.
- [13] Takeda K, Maruki M, Yamagaito T, et al. Highly sensitive detection of hepatitis B virus surface antigen by use of a semiautomated immune complex-transfer chemiluminescence enzyme immunoassay[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7):2238-2244.
- 收稿日期:2018-02-25 修回日期:2018-04-04