

缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者血清 miR-23b-3p 水平变化的比较研究

樊春荔, 何燕娟 (常州市第一人民医院, 江苏常州 210002)

摘要: **目的** 探讨短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者和缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 患者血清 miR-23b-3p 的水平变化。**方法** 选取常州市第一人民医院神经内科 2017 年 8 月 ~ 2019 年 4 月收治的 156 例 IS 患者, 71 例 TIA 患者和 85 例常规体检的健康对照者纳入研究。采用实时荧光定量 PCR (quantitative reverse-transcription PCR, qRT-PCR) 技术检测受试者血清 miR-23b-3p 水平并分析相关生化指标。**结果** 与健康对照组相比, IS 组 ($t=4.517$, $P<0.001$) 及 TIA 患者组 ($t=2.728$, $P<0.001$) 血清 miR-23b-3p 水平均显著升高, 且 IS 组高于 TIA 患者组 ($t=3.364$, $P=0.043$)。此外, 重度 IS 组 miR-23b-3p 水平明显高于中度 IS ($t=1.212$, $P=0.034$) 和轻度 IS 组 ($t=4.931$, $P<0.001$), 差异均有统计学意义。相关性分析显示 IS 患者血清 miR-23b-3p 水平与美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分呈正相关 ($r=0.453$, $P<0.001$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-23b-3p 区分 IS 患者与健康对照者的 AUC 为 0.817 (95% CI: 0.762 ~ 0.873, $P<0.001$); 区分 TIA 患者与健康对照者的 AUC 为 0.789 (95% CI: 0.716 ~ 0.861, $P<0.001$)。Logistic 回归分析显示, 在校正了年龄、性别、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 及三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平的影响后, 血清 miR-23b-3p 水平升高与 IS (OR=6.045, 95% CI: 2.011 ~ 12.080, $P=0.008$) 及 TIA (OR=2.012, 95% CI: 1.984 ~ 7.042, $P=0.002$) 的发生相关。**结论** IS 患者和 TIA 患者血清 miR-23b-3p 水平均显著增高且 IS 患者水平变化较 TIA 患者更显著, miR-23b-3p 可能成为病情评估与判断的潜在标志物。

关键词: 短暂性脑缺血发作; 缺血性卒中; 微小核糖核酸; 生物标志物

中图分类号: R743.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 05-051-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.013

Altered Levels of Serum miR-23b-3p in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack

FAN Chun-li, HE Yan-juan (the First People's Hospital of Changzhou, Jiangsu Changzhou 210002, China)

Abstract: Objective To investigate altered levels of serum miR-23b-3p in ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 71 TIA patients, 156 IS patients who were admitted to the First People's Hospital of Changzhou from August 2017 to April 2019 and 85 healthy were enrolled. Serum miR-23b-3p levels were determined by quantitative reverse-transcription PCR (qRT-PCR) and serum biochemistry biomarkers were also analysed. **Results** Compared with the controls, serum miR-23b-3p levels in TIA patients ($t=2.728$, $P<0.001$) and IS patients ($t=4.517$, $P<0.001$) were significantly increased. The miR-23b-3p levels in IS patients were higher than in TIA patients ($t=3.364$, $P=0.043$). Additionally, the level of miR-23b-3p was found to be significantly increased in severe IS compared with moderate IS ($t=1.212$, $P=0.034$) and mild IS ($t=4.931$, $P<0.001$) and the difference was statistically significant. Serum miR-23b-3p were positively correlated with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores ($r=0.453$, $P<0.001$). ROC curve analysis showed that the AUC of miR-23b-3p for differentiating IS patients and controls was 0.817 (95% CI: 0.762 ~ 0.873, $P<0.001$) and the AUC for differentiating TIA patients and controls was 0.789 (95% CI: 0.716 ~ 0.861, $P<0.001$). Logistic regression analysis revealed that high miR-23b-3p levels were closely associated with the presence of IS (OR=6.045, 95% CI: 2.011 ~ 12.080, $P=0.008$) and TIA (OR=2.012, 95% CI: 1.984 ~ 7.042, $P=0.002$) after adjustment for the age, gender, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels. **Conclusion** Serum miR-23b-3p levels were significantly elevated in IS patients and TIA patients. Serum miR-23b-3p levels may be function as the potential biomarker for the disease assessment and judgement.

Keywords: transient ischemic attack; ischemic stroke; microRNAs; biomarker

中风是当今世界危害人类生命安全的重要因素。在中国, 中风已成为导致人类死亡和残疾的主要原因^[1-2]。缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是卒中

最常见的亚型, 是由于机体动脉硬化或血栓阻塞血管, 继而表现为神经系统症状的突然发作。短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 也

被称为“小中风”，其起源与IS相同，症状类似，但持续时间相对较短（一般不超过24h）^[3]。目前，IS及TIA患者确诊主要依靠神经影像学技术，但此类检查对急性重症患者动态观察有一定的局限性，而且难以鉴别早期IS和TIA及其他类似疾病，故具有一定的局限性。现有的与缺血性脑损伤相关的临床生化指标特异性较低，缺乏足够的预测能力。故急需一种新方法解决当今临床面临的问题。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类内源性高度保守的非编码单链小RNA，在转录后水平调控基因表达^[4]。已有研究证实^[5-6]，多种miRNAs可在中枢神经系统中表达，可能参与神经系统疾病的发生、发展。miRNAs与心脑血管疾病的发生发展关系密切，且在血清或血浆标本中稳定存在并能长期超低温储存^[7-8]。近年来，血清或血浆miRNAs作为诊断脑血管疾病的重要生物标志物受到了广泛关注。目前，有关IS患者及TIA患者血清miRNA表达变化及系统研究较少。本课题组前期低密度芯片分析显示，IS患者血清miR-23b-3p的表达明显上调。因此，探讨IS和TIA患者的血清miR-23b-3p水平变化，评估血清miR-23b-3p水平与疾病发生的关系，可能为临床IS和TIA患者的病情评估与判断提供新的途径和方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究招募了2017年8月~2019年4月常州市第一人民医院神经内科收治的156例IS患者及71例TIA患者作为观察组。IS患者通过头颅电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等技术确诊，排除标准：①有出血性梗死史；②有外周动脉阻塞性疾病；③有慢性肝肾疾病；④伴有原发性/转移性肿瘤或其他恶性疾病者。通过美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对IS患者进行分级，轻度(NIHSS<6, n=65)、中度(6<NIHSS<13, n=74)及重度(NIHSS>13, n=17)。TIA患者入选符合2009年AHA/ASA提出的TIA诊断标准^[3]，排除标准：①经头颅CT或MRI证实有新发梗死病灶或有颅内出血者；②伴有严重感染者；③伴有其他神经系统疾病以及严重的肝肾功能不全者；④有甲状腺功能异常、恶性肿瘤、血液系统疾病及全身免疫性疾病的患者。健康对照组招募85例健康体检者。两组之间性别、年龄匹配，具有可比性。所有患者和对照组均自愿签订知情同意书，且得到伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 高速离心机购自上海医疗器械集团有限公司，检测仪器为美国Applied

Biosystems公司7300qRT-PCR仪，美国贝克曼AU5800全自动生化分析仪，TaqMan探针购自美国Applied Biosystem公司。血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)水平测定采用英国Randox公司试剂盒，高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平测定采用日本第一化学株式会社试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集与处理：采用真空采血管收集所有研究对象禁食12h以上的静脉血液标本约3~5ml，IS患者及TIA患者均于入院时即刻采集，4℃下12 000g离心5min去除血细胞收集血清，并将血清标本置于-80℃冰箱保存。所有血液标本均取得本人的知情同意，且得到医院伦理委员会批准。

1.3.2 血清miR-23b-3p水平测定：采用实时荧光定量PCR(quantitative reverse-transcription PCR, qRT-PCR)技术检测血清miR-23b-3p水平，结果以循环值(threshold cycle, Ct)表示，miRNA表达量均采用相对定量法进行计算，以MIR2911探针作为外参，待测样本miRNA的相对变化倍数 $\Delta Ct = \Delta Ct_{miRNAs} - \Delta Ct_{外参}$ 。

1.4 统计学分析 用SPSS20.0软件进行数据分析。以Kolmogorov-Smirnov法检验各组的分布特征。其中正态分布数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，偏态数据需经对数转换后再行统计学分析，采用中位数(第25~75百分位数)表示。两组间比较采用两独立样本的t检验；多组间比较用单因素方差分析，方差齐时组间两两比较采用LSD-t检验，方差不齐时采用Tamhane's T2检验。变量间相关性采用Spearman相关分析。ROC曲线分析计算血清miR-23b-3p判别疾病的曲线下面积(area under the curve, AUC)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。多元Logistic回归分析计算各指标对疾病预测的OR值和95%CI。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本临床信息 对IS患者、TIA患者及对照组的基本信息及血清生化指标进行分析，见表1。结果显示：三组研究对象间年龄($F=0.575, P=0.439$)、性别($\chi^2=0.149, P=0.925$)差异均无统计学意义；与对照组相比，IS及TIA患者的血清TG水平均显著升高(IS: $t=3.224, P=0.049$; TIA: $t=3.857, P=0.021$)，HDL-C水平明显降低(IS: $t=4.137, P<0.001$; TIA: $t=5.481, P<0.001$)，差异均有统计学意义。

表1 研究对象的临床基本信息及血清生化指标

项目	IS组 (n=156)	TIA组 (n=71)	对照组 (n=85)	P ^a	P ^b	P ^c
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.21 \pm 10.15	60.5 \pm 11.42	59.99 \pm 13.78	0.154	0.167	0.512
男 [n(%)]	91(58.3)	43(60.6)	49(57.6)	0.864	0.459	0.772
收缩压 [*] [M(P ₂₅ ~P ₇₅ ,mmHg)]	141(130 ~ 150)	130(125 ~ 140)	118(105 ~ 125)	<0.001	<0.001	<0.001
舒张压 [*] [M(P ₂₅ ~P ₇₅ ,mmHg)]	83(79 ~ 90)	80(74 ~ 85)	74(69 ~ 79)	<0.001	<0.001	<0.01
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.29 \pm 0.15	4.11 \pm 0.29	4.35 \pm 0.31	0.912	0.616	0.977
TG [*] [M(P ₂₅ ~P ₇₅ ,mmol/L)]	1.33(0.99 ~ 1.74)	1.35(1.01 ~ 1.84)	0.98(0.69 ~ 1.24)	0.049	0.021	0.416
HDL-C [*] [M(P ₂₅ ~P ₇₅ ,mmol/L)]	1.01(0.79 ~ 1.24)	1.05(0.89 ~ 1.29)	1.36(0.98 ~ 1.65)	<0.001	<0.001	0.223
LDL-C [*] [M(P ₂₅ ~P ₇₅ ,mmol/L)]	2.55(2.01 ~ 3.12)	2.36(1.84 ~ 2.95)	2.41(1.91 ~ 2.99)	0.311	0.598	0.621

注: *数据经对数转换后分析; ^a IS组与对照组相比; ^b TIA组与对照组相比; ^c IS组与TIA组相比。

2.2 IS患者和TIA患者血清miR-23b-3p水平 分析IS组、TIA组及对照组的血清miR-23b-3p水平, 见图1(A)。结果显示: IS组 ($t=4.517, P<0.001$) 及TIA患者组 ($t=2.728, P<0.001$) 血清miR-23b-3p水平均显著高于对照组, 且IS组明显高于TIA患者组 ($t=3.364, P=0.043$), 差异均有统计学意义。进一

步分析不同严重程度IS患者的miR-23b-3p表达量, 见图1(B)。结果显示: 重度IS组miR-23b-3p水平明显高于中度IS组 ($t=1.212, P=0.034$) 和轻度IS组 ($t=4.931, P<0.001$), 中度IS组miR-23b-3p水平高于轻度IS组 ($t=2.199, P=0.009$), 差异均有统计学意义。

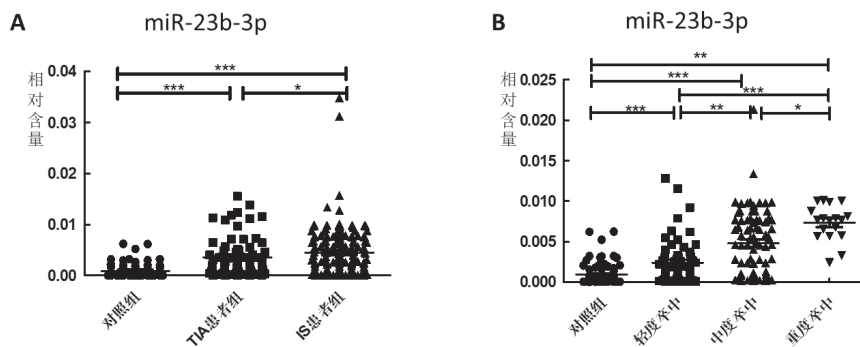
注: *** $P<0.001$; ** $P<0.01$; * $P<0.05$

图1 IS患者和TIA患者血清miR-23b-3p水平

2.3 血清miR-23b-3p水平的临床价值 相关性分析显示, IS患者血清miR-23b-3p水平与NIHSS评分呈正相关, 差异有统计学意义 ($r=0.453, P<0.001$); 与患者TC, TG等水平无显著相关性。

ROC曲线分析显示, 血清miR-23b-3p区分IS患者与健康对照者的AUC为0.817(95%CI:0.762~0.873, $P<0.001$); 区分TIA患者与健康对照者的AUC为0.789(95%CI:0.716~0.861, $P<0.001$)。

进一步多元Logistic回归分析, 以IS, TIA和

健康对照组为独立的三分类变量。单因素分析显示: 以健康对照组作为参考类别, 血清高miR-23b-3p水平与IS及TIA的发生相关; 以TIA患者组作为参考类别, 血清高miR-23b-3p水平仍与IS的发生相关。多因素分析显示: 以健康对照组作为参考类别, 在校正了年龄、性别、TC及TG水平的影响后, 血清miR-23b-3p水平的升高与IS及TIA的发生仍相关; 以TIA患者组作为参考类别, 血清高miR-23b-3p水平仍可区分IS的发生, 见表2。

表2 血清miR-23b-3p对IS及TIA的预测与区分价值

组别	单因素分析 ^a		多因素分析 ^b	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
模型1 IS患者组	5.209 (3.328~8.154)	<0.001	6.045 (2.011~12.080)	0.008
TIA患者组	4.225 (2.562~6.996)	<0.001	2.012 (1.984~7.042)	0.002
模型2 IS患者组	1.233 (0.810~1.878)	0.033	2.049 (1.018~2.092)	0.049

注: ^a仅miR-23b-3p纳入模型; ^b校正了年龄、性别、TC及TG影响的模型。模型1: 参考类别均为健康对照组; 模型2: 参考类别均为TIA组。

3 讨论

miRNAs的表达分布具有高度的组织和细胞特异性,且参与多种生物进程与疾病发展^[9]。目前,已发现多种miRNAs参与神经系统疾病的起源与发展^[6,10-12]。已有研究表明多种细胞可以主动或被动地释放循环miRNAs^[13]。多个研究小组已对IS患者循环miRNAs的表达模式进行研究,强调了miRNAs介导的脑缺血调节网络,提示miRNAs可能成为IS检测的潜在生物标志物^[14-15]。在前期研究中,我们通过低密度芯片技术筛选出血清miR-23b-3p,进一步通过qRT-PCR技术检测其在IS患者和TIA患者中的特异性表达。经过多种统计分析发现,IS患者和TIA患者血清miR-23b-3p表达水平显著升高,提示miRNAs可能参与缺血性脑血管病的发生、发展。

有研究发现^[16],miR-23b-3p参与缺血缺氧诱导的神经细胞凋亡,其表达上调可减轻被诱导的神经元细胞凋亡。这些发现为miR-23b-3p参与缺血性脑损伤提供了支持,为进一步研究其在缺血性脑血管病中的临床意义提供依据。本研究发现,NIHSS评分越高的IS患者血清中miR-23b-3p水平升高越显著。由此,我们推测血清miRNA的改变可能来源于大脑皮层或海马区神经元的缺氧/缺血损伤,IS患者血清miRNA水平的升高可能是加重神经功能缺损的血清学反应。

TIA是一种可逆的神经功能障碍且无急性组织梗死的局灶性暂时性脑缺血发作,其临床表现与IS早期非常相似。TIA患者后期中风风险将显著增高,通常将其作为中风前兆。因此,有效预测TIA的发生,区分TIA和初级卒中,有助于早期预防卒中及其后遗症的发生。多项研究发现^[17]啮齿类动物短暂性大脑中动脉阻塞后血液miRNAs表达显著改变,提示循环miRNAs在脑缺血早期具有反应性,可作为轻度脑缺血损伤的敏感指标。然而,特异性miRNA血清水平变化在TIA患者中的潜在临床应用尚不清楚。在本研究中,TIA及IS患者血清miR-23b-3p水平均显著升高($P<0.001$),且IS患者组高于TIA患者组($P=0.043$);IS患者血清miR-23b-3p水平与NIHSS评分呈正相关($P<0.001$)。说明高水平的血清miR-23b-3p可能有助于IS的危险分层和TIA的早期鉴别,为疾病预测和鉴别诊断提供了新思路。由此可见,血清miR-23b-3p有望成为IS和TIA预测和鉴别的潜在生物标志物,对评估TIA后神经功能缺损的严重程度及随后的卒中风险有重要意义。

参考文献:

[1] KINGSBURY C, HEYCK M, BONSACK B, et al.

- Stroke gets in your eyes: stroke-induced retinal ischemia and the potential of stem cell therapy[J]. *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(6): 1014-1018.
- [2] World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals[M]. Geneva: Switzerland, 2016, 41:293-328.
- [3] EASTON J D, SAVER J L, ALBERS G W, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists[J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2276-2293.
- [4] GASPARELLO J, LAMBERTI N, PAPI C, et al. Altered erythroid-related miRNA levels as a possible novel biomarker for detection of autologous blood transfusion misuse in sport[J]. *Transfusion*, 2019, 59(8): 2709-2721.
- [5] GHOREISHY A, KHOSRAVI A, GHAEMMAGHAM I A. Exosomal microRNA and stroke: A review[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(10): 16352-16361.
- [6] AHIR B K, OZER H, ENGELHARD H H, et al. MicroRNAs in glioblastoma pathogenesis and therapy: A comprehensive review[J]. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2017, 120: 22-33.
- [7] MA Feifei, ZHANG Xuejing, YIN Kejie. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity[J]. *Experimental Neurology*, 2020, 323: 113094.
- [8] LI Jia, LI Keshen, CHEN Xiangyan. Inflammation-regulatory microRNAs: Valuable targets for intracranial atherosclerosis[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2019, 97(10): 1242-1252.
- [9] MARTINEZ B, PELOW P V. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression[J]. *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(4): 606-619.
- [10] DONG Ping, ZHANG Xiyang, ZHAO Jian, et al. Anti-microRNA-132 causes sevoflurane-induced neuronal apoptosis via the PI3K/AKT/FOXO3a pathway [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(6): 3238-3246.
- [11] SUN Yiwen, ZHU Zexuan, YOU Zhuhong, et al. FMSM: a novel computational model for predicting potential miRNA biomarkers for various human diseases[J]. *BMC Systems Biology*, 2018, 12(Suppl 9): 121.
- [12] 姜彦峰, 李小侠, 陈安志. 颈动脉粥样硬化斑块性质与患者血清miRNA-126, miRNA-155水平的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(6): 74-77, 80.
- JIANG Yanfeng, LI Xiaoxia, CHEN Anzhi. Clinical application of serum miRNA-126, miRNA-155 detection in evaluation of plaque property in the carotid atherosclerotic disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(6): 74-77, 80. (下转第123页)

3 讨论

由于 MRSA 具有感染的发病率和致死率较高, 传染性强, 容易导致流行的暴发等特点。如何快速区分 MRSA 及 MSSA 成为临床微生物检验及临床治疗的迫切任务。分析本研究中菌株的临床资料, 标本大部分来源于分泌物, 这可能与金黄色葡萄球菌感染部位以化脓性感染为主有关。另外, 血液标本仅次于分泌物标本, 这可能与大部分病患基础疾病且在住院期间使用呼吸机、置管或植入物等侵入性操作有关。

MALDI-TOF MS 是通过飞行时间不同而被检测即测定离子的质荷比 (M/Z) 与离子的飞行时间呈正比, 检测离子。MALDI-TOF MS 技术具有快速、准确、灵敏、自动化等特点^[4], 逐渐在微生物实验室鉴定中占有重要的地位^[5], 虽然 MALDI-TOF MS 用于微生物的鉴定已日趋成熟, 但该技术在细菌药物敏感性及其耐药性研究的能力仍然有限^[6]。近年来, 也有学者用 MOLDI-TOF MS 快速区分 MRSA 及 MSSA^[7-8]; MALDI-TOF MS 还可用于 MRSA 的分型及克隆菌株的分子流行病学研究^[9]。

本研究中, 我们用 VITEK MS 的 Launch pad 软件的质谱峰区分 MRSA 及 MSSA, 从图 1 我们可以看到, 质谱峰 m/z 为 2 637, 4 308 为区分 MRSA 及 MSSA 最主要的特征峰。其中 MSSA 组的质谱峰 m/z 在 2 637 低于 MRSA 组, 而质谱峰 m/z 4 308 时 MRSA 组则高于 MSSA 组。不同的菌株的质谱峰略有差异, 这可能由于不同的菌株而不尽相同。另外, 不同标本的来源以及不同的培养条件下的 MRSA 及 MSSA 菌株也可能是造成质谱峰不同的原因。

综上所述, VITEK MS 可快速准确鉴别 MRSA 及 MSSA, 为临床提供一种快速全面简便的方法。

参考文献:

- [1] SHORR A F. Epidemiology of *Staphylococcal* resistance[J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 45(3): S171-S176.
- [2] FREIWALD A, SAUER S. Phylogenetic classification

and identification of bacteria by mass spectrometry[J]. Nature Protocols, 2009, 4(5): 732-742.

- [3] 赵苏英, 李岷. MALDI-TOF 质谱分析在临床微生物实验室的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(5): 110-112.
- ZHAO Suying, LI Min. MALDI-TOF mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(5): 110-112
- [4] DOERN C D. Integration of technology into clinical practice[J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2013, 33(3): 705-729.
- [5] BISWAS S, ROLAIN J M. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of bacteria that are difficult to culture[J]. Journal of Microbiological Methods, 2013, 92(1): 14-24.
- [6] 蔡加昌, 张嵘. MALDI-TOF MS 在细菌耐药性检测中的应用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(2): 152-155.
- CAI Jiachang, ZHANG Rong. MALDI-TOF MS for the detection of drug resistance of bacteria [J] Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2013, 33(2): 152-155.
- [7] WANG Yeru, CHEN Qian, CUI Shenghui, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens by matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2013, 26(6): 430-436.
- [8] 胡燕燕, 蔡加昌, 周宏伟, 等. 基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱仪快速鉴别甲氧西林耐药和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(1): 42-45.
- HU Yanyan, CAI Jiachang, ZHOU Hongwei, et al. Rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry [J] Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2015, 35(1): 42-45.
- [9] WOLTERS M, ROHDE H, MAIER T, et al. MALDI-TOF MS fingerprinting allows for discrimination of major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2011, 301(1): 64-68.

收稿日期: 2020-04-20 修回日期: 2020-05-13

(下转第 54 页)

- [13] 常运鹤, 王庆贤. 循环微小 RNA 在静脉血栓栓塞症中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 389-393.
- CHANG Yunhe, WANG Qingxian. Research progress of circulating microRNA in venous thromboembolism [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2019, 36(2): 389-393.
- [14] QU Yi, WU Jinlin, CHEN Dapeng, et al. MiR-139-5p inhibits HGTD-P and regulates neuronal apoptosis induced by hypoxia-ischemia in neonatal rats [J]. Neurobiology of Disease, 2014, 63: 184-193.
- [15] IRMADY K, JACKMAN K A, PADOW V A, et al. Mir-592 regulates the induction and cell death-promot-

ing activity of p75NTR in neuronal ischemic injury[J]. The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2014, 34(9): 3419-3428.

- [16] CHEN Qun, ZHANG Fan, WANG Yanbo, et al. The transcription factor C-Myc suppresses miR-23b and miR-27b transcription during fetal distress and increases the sensitivity of neurons to hypoxia-induced apoptosis [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120217.
- [17] WANG Peng, LIANG Jia, LI Yun, et al. Down-regulation of miRNA-30a alleviates cerebral ischemic injury through enhancing beclin 1-mediated autophagy[J]. Neurochemical Research, 2014, 39(7): 1279-1291.

收稿日期: 2020-03-22 修回日期: 2020-04-17