

# 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平对不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的诊断价值

孙丽坤<sup>a</sup>, 赵凤依<sup>a</sup>, 常玮鑫<sup>a</sup>, 杜玄<sup>b</sup>, 李华<sup>b</sup>

(张家口市第二医院 a. 神经内科; b. 检验科, 河北张家口 075000)

**摘要:** 目的 探究急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke) 患者长链非编码核糖核酸性别决定相关基因簇 2 重叠转录本 (long non-coding RNA sex determination related gene cluster 2 overlapping transcript, lncRNA SOX2OT)、微小 RNA (microRNA, miR)-331 水平对不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的诊断价值。方法 选取 2020 年 3 月~2021 年 11 月张家口市第二医院神经内科收治的 120 例急性缺血性脑卒中患者为研究组, 另选取同期该院健康体检人员 120 例作为对照组。根据颈动脉超声检查情况将患者分为无斑块组 24 例、稳定斑块组 40 例和不稳定斑块组 56 例; 依据患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分将患者分为轻度神经功能缺损组 51 例、中度神经功能缺损组 47 例和重度神经功能缺损组 22 例; 实时荧光定量 PCR 法检测研究组和对照组血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平; Pearson 法分析急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平的相关性; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平对急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的诊断价值。结果 与对照组比较, 研究组血清 lncRNA SOX2OT 水平明显升高 ( $1.86 \pm 0.47$  vs  $1.00 \pm 0.03$ ), miR-331 水平明显降低 ( $0.51 \pm 0.14$  vs  $1.02 \pm 0.04$ ), 差异有统计学意义 ( $t=20.004$ ,  $38.370$ , 均  $P < 0.001$ ); 无斑块组、稳定斑块组和不稳定斑块组血清 lncRNA SOX2OT 水平依次升高 ( $1.27 \pm 0.31$ ,  $1.78 \pm 0.45$ ,  $2.18 \pm 0.56$ ), miR-331 水平依次降低 ( $0.74 \pm 0.19$ ,  $0.56 \pm 0.16$ ,  $0.37 \pm 0.10$ ), 差异均有统计学意义 ( $F=30.671$ ,  $60.656$ , 均  $P < 0.001$ ); 轻度神经功能缺损组、中度神经功能缺损组和重度神经功能缺损组血清 lncRNA SOX2OT 水平依次升高 ( $1.58 \pm 0.41$ ,  $1.94 \pm 0.48$ ,  $2.35 \pm 0.60$ ), miR-331 水平依次降低 ( $0.67 \pm 0.18$ ,  $0.46 \pm 0.12$ ,  $0.27 \pm 0.07$ ), 差异均有统计学意义 ( $F=21.100$ ,  $65.923$ , 均  $P < 0.001$ ); 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 与 miR-331 水平呈负相关 ( $r=-0.467$ ,  $P < 0.001$ ); 血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平单独及二者联合诊断急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.819, 0.766 和 0.921, 血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平单独及二者联合诊断急性缺血性脑卒中患者重度神经功能缺损的 AUC 分别为 0.716, 0.801 和 0.904, 二者联合优于血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 单独诊断 ( $Z=2.211$ ,  $3.179$ ,  $2.673$ ,  $2.081$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 水平呈高表达, miR-331 水平呈低表达, 二者可作为评估急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的生物学指标。

**关键词:** 急性缺血性脑卒中; 长链非编码 RNA 性别决定相关基因簇 2 重叠转录本; 微小核糖核酸 -331; 不稳定斑块形成; 重度神经功能缺损

中图分类号: R743.3; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-079-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.014

## Diagnostic Value of Serum lncRNA SOX2OT, miR-331 Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke for Unstable Plaque Formation and Severe Neurological Deficit

SUN Li-kun<sup>a</sup>, ZHAO Feng-yi<sup>a</sup>, CHANG Wei-xin<sup>a</sup>, DU Xuan<sup>b</sup>, LI Hua<sup>b</sup>

(a. Department of Neurology; b. Department of Clinical Laboratory, Zhangjiakou Second Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of serum long non-coding RNA sex determination related gene cluster 2 overlapping transcript (lncRNA SOX2OT) and microRNA-331 (miR-331) in patients with acute ischemic stroke for unstable plaque formation and severe neurological deficit. **Methods** A total of 120 patients with acute ischemic stroke admitted to Department of Neurology of the Zhangjiakou Second Hospital from March 2020 to November 2021 were selected as the study

**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目 (编号 20200816); 河北省张家口市科技计划自筹经费项目 (编号 1921074D)。

**作者简介:** 孙丽坤 (1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑卒中诊治, E-mail: sunlikun527@163.com。

group, and 120 health examination personnel in the hospital at the same time were selected as the control group. According to the carotid ultrasound examination, the patients were divided into non plaque group 24 cases, stable plaque group 40 cases and unstable plaque group 56 cases and according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the patients were divided into mild neurological deficit group 51 cases, moderate neurological deficit group 47 cases and severe neurological deficit group 22 cases. The levels of serum lncRNA SOX2OT and miR-331 in study group and control group was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Pearson method was used to analyze the correlation between serum lncRNA SOX2OT and miR-331 levels in patients with acute ischemic stroke, and the receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum lncRNA SOX2OT and miR-331 levels in unstable plaque formation and severe neurological deficit in patients with acute ischemic stroke. **Results** Compared with the control group, the level of serum lncRNA SOX2OT in the study group was significantly higher ( $1.86 \pm 0.47$  vs  $1.00 \pm 0.03$ ) and the level of miR-331 was significantly lower ( $0.51 \pm 0.14$  vs  $1.02 \pm 0.04$ ), the differences were statistically significant ( $t=20.004, 38.370$ , all  $P < 0.001$ ). The level of serum lncRNA SOX2OT increased in turn ( $1.27 \pm 0.31, 1.78 \pm 0.45, 2.18 \pm 0.56$ ) in non plaque group, stable plaque group and unstable plaque group, and the level of miR-331 decreased in turn ( $0.74 \pm 0.19, 0.56 \pm 0.16, 0.37 \pm 0.10$ ), the differences were statistically significant ( $F=30.671, 60.656$ , all  $P < 0.001$ ). The level of serum lncRNA SOX2OT increased ( $1.58 \pm 0.41, 1.94 \pm 0.48, 2.35 \pm 0.60$ ) in turn in mild neurological deficit group, moderate neurological deficit group and severe neurological deficit group, and the level of miR-331 decreased in turn ( $0.67 \pm 0.18, 0.46 \pm 0.12, 0.27 \pm 0.07$ ), the differences were statistically significant ( $F=21.100, 65.923$ , all  $P < 0.001$ ). There was a negative correlation between serum lncRNA SOX2OT and miR-331 level in patients with acute ischemic stroke ( $r=-0.467, P < 0.001$ ). The area under curve (AUC) of serum lncRNA SOX2OT and miR-331 levels alone and in combination for the diagnosis of unstable plaque formation in patients with acute ischemic stroke were 0.819, 0.766 and 0.921, respectively. The AUC of serum lncRNA SOX2OT and miR-331 levels alone and in combination in the diagnosis of severe neurological deficit in patients with acute ischemic stroke were 0.716, 0.801 and 0.904, respectively, and the combination of the two was better than the diagnosis of serum lncRNA SOX2OT and miR-331 alone ( $Z=2.211, 3.179, 2.673, 2.081$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of serum lncRNA SOX2OT in patients with acute ischemic stroke was high and the level of miR-331 was low. They can be used as biological indicators to evaluate the formation of unstable plaque and severe neurological deficit in patients with acute ischemic stroke.

**Keywords:** acute ischemic stroke; long non-coding RNA sex determination related gene cluster 2 overlapping transcript; microRNA-331; unstable plaque formation; severe neurological deficit

脑卒中是一种严重威胁人类生命与健康的疾病,急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke) 是一种常见的脑卒中类型<sup>[1]</sup>, 在我国的脑血管病患者中大约 80% 为缺血性脑卒中, 缺血性脑卒中中具有极高的致残率、病死率和复发率, 严重影响着患者的身心健康<sup>[2]</sup>。长链非编码核糖核酸 (long non-coding RNA, lncRNA) 在表观遗传及转录水平调控其它基因的表达。lncRNA 性别决定相关基因簇 2 重叠转录本 (sex determination related gene cluster 2 overlapping transcript, SOX2OT) 可通过表观遗传及转录, 转录后等多个层次参与到基因表达的调控, 并发挥相应的生物学功能<sup>[3]</sup>。随着学者的不断研究, 发现 lncRNA SOX2OT 在一些肿瘤等疾病的发生过程中具有过表达以及表达抑制的趋势<sup>[4-5]</sup>。微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类非编码小分子 RNA。相关研究证明, miR-331 对人类多种疾病具有抑制作用<sup>[6-7]</sup>, 也有研究表明 miR-331 可在神经系统中特异性表达, 表明它是细胞分化或炎症发生过程中的重要调节因子<sup>[8]</sup>。但当前鲜有文献探究 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 在急性缺血性脑

卒中患者中的变化情况, 基于此本研究主要探究急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平与颈动脉斑块稳定性和神经功能缺损的关系, 以期急性缺血性脑卒中的防治提供理论参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2020 年 3 月 ~ 2021 年 11 月张家口市第二医院神经内科收治的 120 例急性缺血性脑卒中患者为研究组, 其中男性 69 例, 女性 51 例, 年龄 50 ~ 80 ( $59.23 \pm 6.18$ ) 岁。另外选取同时期在医院健康体检人员 120 例作为对照组, 其中男性 58 例, 女性 62 例, 年龄 49~78 ( $57.69 \pm 6.64$ ) 岁。两组研究对象的性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。纳入标准: ①所有患者均经头颅 CT, MRI 明确诊断, 同时均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[9]</sup> 中关于急性缺血性脑卒中的诊断标准; ②患者均为首次确诊且病情稳定; ③临床资料完整。排除标准: ①无症状性脑梗死; ②并发心、肝、脾等严重器质性疾病患者; ③并发恶性肿瘤、感染性疾病或血液系统疾病患者; ④颅内肿瘤或感染以及外伤引起的脑卒中。本研究

已通过医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 彩色多普勒超声诊断仪(型号GE 730,美国GE公司);荧光定量PCR仪(型号X960,上海力康生物医疗科技控股有限公司);RNA提取试剂盒(批号JL30572),反转录试剂盒(批号JL42781),PCR检测试剂盒(批号JL10593),均为北京中生柏奥生物科技有限公司产品。

### 1.3 方法

1.3.1 颈动脉超声检查:患者入院时,采用彩色多普勒超声诊断仪对患者双侧颈总动脉以及分叉处、颈内、颈外动脉的内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)进行测量。评价标准<sup>[10]</sup>:①斑块:IMT  $\geq 1.5$  mm;②内膜增厚:1.0 mm  $\leq$  IMT < 1.5 mm;③正常:IMT < 1.0 mm。根据急性缺血性脑卒中患者的颈动脉斑块所处位置、形态以及大小、回声特点<sup>[10]</sup>,将其分为三组:无斑块组24例(内膜增厚或者正常)、稳定斑块组40例(斑块周边及内部呈稀疏点状增强或无增强)和不稳定斑块组56例(斑块由周边向内部呈密度较高的点状及短线状增强)。

表1

引物序列

基因	正向引物	反向引物
lncRNA SOX2OT	5'GCTCGTGGCTTAGGAGATTG 3'	5'CTGGCAAAGCATGAGGAACT 3'
GAPDH	5'GTCAACGGATTGCTCTCTATT 3'	5'AGTCTTCTGGGTGGCACTGAT 3'
miR-331	5'ACTGTCTCCCAACCCTTGTA 3'	5'GTGCAGGGTCCGAGGT 3'
U6	5'CTCGCTTCGGCAGCACA 3'	5'AACGCTTCACGAATTTGCGT 3'

1.4 统计学分析 利用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析,计量资料经检验均符合正态分布,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验进行两组间差异比较,采用单因素方差分析进行多组间差异比较,组间进一步两两比较采用SNK- $q$ 检验;计数资料以例数( $n$ )表示,采用卡方检验进行组间差异比较;Pearson法分析急性缺血性脑卒中患者血清lncRNA SOX2OT和miR-331水平相关性;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清lncRNA SOX2OT和miR-331水平对急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用 $Z$ 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究组与对照组血清lncRNA SOX2OT和miR-331水平比较 与对照组比较,研究组血清lncRNA SOX2OT水平明显升高( $1.86 \pm 0.47$  vs  $1.00 \pm 0.03$ ),miR-331水平明显降低( $0.51 \pm 0.14$  vs  $1.02 \pm 0.04$ ),

1.3.2 神经功能缺损评价:依据患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分将急性缺血性脑卒中患者分为三组<sup>[11]</sup>,轻度神经功能缺损组51例(NIHSS评分 $\leq 4$ 分)、中度神经功能缺损组47例(4分 < NIHSS评分 $\leq 20$ 分)和重度神经功能缺损组22例(NIHSS评分 $> 20$ 分)。

1.3.3 实时荧光定量PCR法检测血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平:采集急性缺血性脑卒中患者入院后次日清晨、健康体检人员体检当日清晨空腹外周血5 ml, 3 500 r/min离心10 min,收集上层血清保存于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。按照RNA提取试剂盒和反转录试剂盒说明书对血清进行RNA提取,并反转录为cDNA。根据PCR检测试剂盒说明书配置实验反应体系,设定反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性15 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,40个循环。lncRNA SOX2OT以GAPDH为内参,miR-331以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算法对血清中lncRNA SOX2OT和miR-331表达水平进行相对定量分析。lncRNA SOX2OT, miR-331, GAPDH和U6引物序列见表1。

差异有统计学意义( $t=20.004, 38.370$ , 均 $P < 0.001$ )。

2.2 无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平比较 无斑块组、稳定斑块组和不稳定斑块组血清lncRNA SOX2OT水平依次升高( $1.27 \pm 0.31, 1.78 \pm 0.45, 2.18 \pm 0.56$ ),miR-331水平依次降低( $0.74 \pm 0.19, 0.56 \pm 0.16, 0.37 \pm 0.10$ ),差异均有统计学意义( $F=30.671, 60.653$ , 均 $P < 0.05$ )。稳定斑块组、不稳定斑块组与无斑块组比较,差异均有统计学意义( $t=4.892, 4.059; 7.468, 11.400$ , 均 $P < 0.05$ );稳定斑块组与不稳定斑块组比较,差异均有统计学意义( $t=3.736, 7.151$ , 均 $P < 0.05$ )。

2.3 轻度神经功能缺损组、中度神经功能缺损组、重度神经功能缺损组血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平比较 轻度神经功能缺损组、中度神经功能缺损组和重度神经功能缺损组血清lncRNA SOX2OT水平依次升高( $1.58 \pm 0.41, 1.94 \pm 0.48, 2.35 \pm 0.60$ ),miR-331水平依次降低( $0.67 \pm 0.18, 0.46 \pm 0.12, 0.27 \pm 0.07$ ),差异均有统计学意义



( $F=21.100, 65.923$ , 均  $P < 0.001$ )。轻度神经功能缺损组与中度神经功能缺损组、重度神经功能缺损组比较, 差异均有统计学意义 ( $t=4.002, 6.736; 6.366, 10.067$ , 均  $P < 0.05$ )。中度神经功能缺损组与重度神经功能缺损组比较, 差异均有统计学意义 ( $t=3.049, 6.882$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.4 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平的相关性分析 见图 1。急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT 与 miR-331 水平呈负相关 ( $r=-0.467, P < 0.001$ )。

2.5 血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平对急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成的诊断价值 见表 2 和图 2。ROC 曲线分析显示, 血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平诊断急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成的 AUC 分别为 0.819, 0.766, 二者联合 AUC 为 0.921; 二者联合优于血清 lncRNA

SOX2OT, miR-331 单独诊断 ( $Z=2.211, 3.179, P=0.027, 0.001$ )。

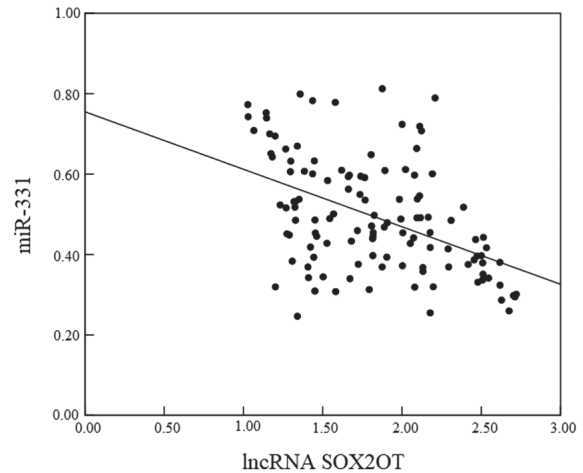


图 1 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平的相关性分析

表 2 血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平对急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成的诊断价值

项目	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
lncRNA SOX2OT	0.819	0.740 ~ 0.897	1.89	72.10	80.20	0.523	78.90	74.05
miR-331	0.766	0.681 ~ 0.851	0.45	68.20	77.90	0.461	75.23	71.00
二者联合	0.921	0.876 ~ 0.966	-	92.70	71.40	0.641	76.56	90.53

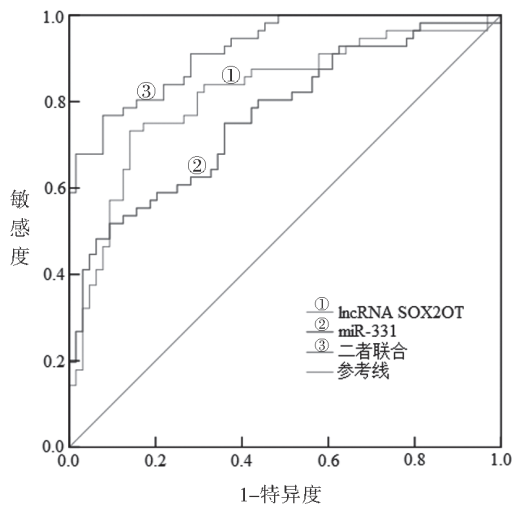


图 2 血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平诊断急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成的 ROC 曲线

2.6 血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平对急性

缺血性脑卒中患者重度神经功能缺损的诊断价值 见表 3 和图 3。ROC 曲线分析显示, 血清 lncRNA SOX2OT 和 miR-331 水平诊断急性缺血性脑卒中患者重度神经功能缺损的 AUC 分别为 0.716, 0.801, 二者联合 AUC 为 0.904; 二者联合优于血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 单独诊断 ( $Z=2.673, 2.081, P=0.008, 0.037$ )。

### 3 讨论

急性缺血性脑卒中是临床上常见的神经系统急症, 已成为导致我国居民致死率、致残率不断升高的一个最重要的中枢神经系统血管事件, 是当今医学界所面临的难题之一<sup>[12]</sup>。急性缺血性脑卒中后可能出现不稳定斑块形成及不同程度的神经功能缺损, 不利于患者预后。因此, 寻找能早期明确诊断不稳定斑块形成和重度神经功能缺损的指标, 对患者治疗及预后恢复显得尤为重要。

表 3 血清 lncRNA SOX2OT, miR-331 水平对急性缺血性脑卒中患者重度神经功能缺损的诊断价值

项目	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
lncRNA SOX2OT	0.716	0.597 ~ 0.836	2.20	65.30	75.10	0.404	72.22	68.18
miR-331	0.801	0.696 ~ 0.906	0.34	70.50	79.80	0.503	77.98	73.28
二者联合	0.904	0.835 ~ 0.973	-	91.20	70.30	0.615	75.17	88.42

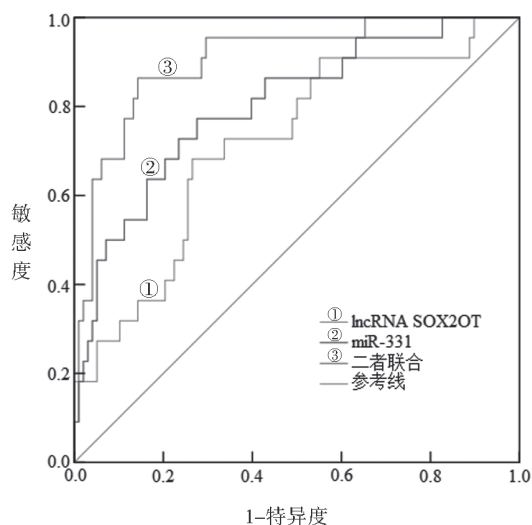


图3 血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平诊断急性缺血性脑卒中患者重度神经功能缺损的ROC曲线

有研究发现lncRNA在缺血性脑卒中的生理病理过程中扮演着重要的调控角色<sup>[13]</sup>。其中lncRNA SOX2OT基因定位于3号染色体3q26.3,它的确切功能目前还没有很明确的定义,但是最近的研究发现其在一些生理病理过程中发挥着相关的调控功能<sup>[14]</sup>。有研究发现lncRNA SOX2OT在心肌病中对线粒体具有密切相关的调控作用<sup>[15]</sup>。且WANG等<sup>[16]</sup>研究报道,肾上腺嗜铬细胞瘤PC12细胞中lncRNA SOX2OT表达增加与脑缺血再灌注损伤的发生有关。本研究发现,与健康体检者比较,急性缺血性脑卒中患者血清lncRNA SOX2OT水平明显偏高,与WANG等<sup>[16]</sup>研究类似;同时本研究分析了血清lncRNA SOX2OT与颈动脉斑块稳定性和神经功能缺损的关系,发现无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组血清lncRNA SOX2OT水平依次升高,轻度神经功能缺损组、中度神经功能缺损组和重度神经功能缺损组血清lncRNA SOX2OT水平依次升高。以上结果证明血清lncRNA SOX2OT水平与急性缺血性脑卒中患者的病情状况具有密切相关性,可能参与调控着病情的发生发展进程。

miRNAs是内源性的非编码调节RNA,其可以调节细胞的生长、增殖、分化、凋亡等生物学过程,越来越多的研究证明miRNA参与了人类疾病的发展,并有研究发现其与缺血性脑血管病的发生、发展具有密切关系<sup>[17-18]</sup>,缺血性脑损伤会导致患者体内的miRNA表达发生显著变化<sup>[19]</sup>。梁卫勤等<sup>[20]</sup>的研究发现miR-331在对鼻咽癌细胞的增殖、侵袭能力具有相关的调控作用,可通过上调miR-331水平增加鼻咽癌细胞的辐射敏感性。近年研究显示,癫痫前脑的细胞外囊泡中miR-331-3p表达下调,参与慢性癫痫的病理生理过程<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,

急性缺血性脑卒中患者血清miR-331水平低于健康体检者,并且无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组血清miR-331水平依次降低,轻度神经功能缺损组、中度神经功能缺损组、重度神经功能缺损组血清miR-331水平依次降低,提示血清miR-331水平降低参与急性缺血性脑卒中发病、颈动脉斑块稳定性及神经功能缺损程度。

相关研究报道<sup>[16]</sup>,miR-135a-5p下调和核受体亚家族3组C成员2(nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, NR3C2)上调,均可逆转lncRNA SOX2OT敲低对PC12细胞氧化应激、细胞凋亡和炎症的抑制作用,且lncRNA SOX2OT低表达可通过调节miR-135a-5p/NR3C2轴减轻脑缺血再灌注损伤。另有研究显示<sup>[22]</sup>,lncRNA GAPLINC可通过对miR-331-3p的负调节抑制胶质母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进了细胞凋亡,可作为胶质母细胞瘤新的治疗靶点。此外,lncRNA SOX2OT可通过调节miR-331-3p/神经源性分化因子1(neurogenic differentiation factor 1, NeuroD1)轴促进脊髓损伤大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤PC12细胞损伤<sup>[4]</sup>。以上既往研究结果说明,lncRNA和miRNAs通过正调节和负调节在各种疾病中发挥作用。本研究通过绘制散点图,发现急性缺血性脑卒中患者血清lncRNA SOX2OT与miR-331水平呈负相关,提示lncRNA SOX2OT与miR-331可能通过某种机制相互作用参与急性缺血性脑卒中发病。古春青等<sup>[23]</sup>研究报道,溶栓前NIHSS评分对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化具有较高的预测价值,但由于该量表项目多且繁琐,反应迟钝的老年人及昏迷患者应用该量表进行评价,可能得到的NIHSS评分存在误差。因此,本研究选用易获取且稳定的血清指标(lncRNA SOX2OT, miR-331)诊断急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成及重度神经功能缺损,结果发现血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平联合诊断不稳定斑块形成及重度神经功能缺损的AUC明显高于二者单独诊断,提示临床联合检测血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平,可能对评估急性缺血性脑卒中患者不稳定斑块形成及重度神经功能缺损具有重要的价值。尤其是对于老年和昏迷的急性缺血性脑卒中患者,血清lncRNA SOX2OT, miR-331水平联合检测可能具有积极意义。

综上所述,急性缺血性脑卒中患者血清lncRNA SOX2OT水平呈高表达,miR-331水平呈低表达,二者与颈动脉斑块稳定性和神经功能缺损程度有一定关系,联合检测二者水平有利于评估患者不稳定斑块形成及重度神经功能缺损。由本试验

结果推测 lncRNA SOX2OT, miR-331 两者可能存在着某种调控关系,影响着急性缺血性脑卒中的发生和发展以及病情的严重程度,但是其中的相关机制尚需深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 梁宏艳, 赵文博, 马红蕊, 等. 急性缺血性卒中取栓治疗延误的影响因素分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(2):57-62, 97.  
LIANG Hongyan, ZHAO Wenbo, MA Hongrui, et al. Multivariate analysis of delay of acute ischemic stroke treated with endovascular thrombectomy [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17(2):57-62,97.
- [2] 杨越旺, 胡霞敏. 炎性小体在缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(10):1140-1143.  
YANG Yuewang, HU Xiamin. Research progress of inflammatory bodies in ischemic stroke[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2021, 38(10):1140-1143.
- [3] FENG Ye, XU Ying, GAO Yongjian, et al. A novel lncRNA SOX2OT promotes the malignancy of human colorectal cancer by interacting with miR-194-5p/SOX5 axis[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(5): 499.
- [4] LI Ronggang, LI Xiaofeng, HUANG Yong, et al. LncRNA SOX2OT knockdown alleviates Lipopolysaccharide-Induced damage of PC12 cells by regulating miR-331-3p/neurod1 axis[J]. World Neurosurgery, 2021, 147(3): e293-e305.
- [5] YU Tianhua, LI Dianqiu, ZHANG Xuanhe, et al. Long non-coding RNA Sox2 overlapping transcript (SOX2OT) promotes multiple myeloma progression via microRNA-143-3p/c-MET axis[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(9): 5185-5194.
- [6] KONG Lingchen, WU Peng, LI Jianzhong. MiR-331 inhibits CLDN2 expression and May alleviate the vascular endothelial injury induced by sepsis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(2): 1343-1352.
- [7] JIANG Chaoyu, SHI Xiaobiao, YI Dandan, et al. Long non-coding RNA anti-differentiation non-coding RNA affects proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells by targeting miR-331[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 12236-12245.
- [8] 姜黎梅, 王英, 郭小锋. PARK7, miR-331-5p 及抗氧化酶水平与帕金森痴呆精神行为症状的相关性 [J]. 贵州医药, 2021, 45(9):1360-1363.  
JIANG Limei, WANG Ying, GUO Xiaofeng. Correlation of PARK7, miR-331-5p and antioxidant enzyme levels with psycho-behavioral symptoms of Parkinson's dementia [J]. Guizhou Medical Journal, 2021, 45(9):1360-1363.
- [9] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9):666-682.
- [10] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(11):993-1012.  
Society of Ultrasonography, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for vascular ultrasound[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2009, 18(11):993-1012.
- [11] CHALOS V, VAN DER ENDE N A M, LINGSMA H F, et al. National institutes of health stroke scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(1): 282-290.
- [12] 利荣乔. 血清 Galectin-3 和 HDL-C 水平检测对急性缺血性脑卒中预后的影响研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5):128-132, 158.  
LI Rongqiao. Effect of serum Galectin-3 and HDL-C levels on prognosis of acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5):128-132, 158.
- [13] 蔺文娟, 吴松笛. lncRNA 与缺血性脑卒中相关分子机制的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(8):756-759.  
LIN Wenjuan, WU Songdi. Research progress on molecular mechanism of lncRNA and ischemic stroke[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2020, 37(8):756-759.
- [14] GU Qianqian, WANG Bin, ZHAO Hongying, et al. LncRNA promoted inflammatory response in ischemic heart failure through regulation of miR-455-3p/TRAF6 axis[J]. Inflammation Research, 2020, 69(7): 667-681.
- [15] CHEN Mengfei, GUAN Yan, LI Ao, et al. LncRNA SOX2OT mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. DNA and Cell Biology, 2019, 38(11): 1197-1206.
- [16] WANG Chao, HU Fengyun. Long noncoding RNA SOX2OT silencing alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via miR-135a-5p-mediated NR3C2 inhibition[J]. Brain Research Bulletin, 2021, 173(1): 193-202.
- [17] DENG Ling, GUO Yi, LIU Jingdong, et al. MiR-671-5p attenuates neuroinflammation via suppressing NF- $\kappa$ B expression in an acute ischemic stroke model[J]. Neurochemical Research, 2021, 46(7): 1801-1813.
- [18] 郭春宣, 钟纯正, 李琦, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者血清微小 RNA-24 和微小 RNA-29b 表达及神经功能预后评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(1):78-82.  
GUO Chunxuan, ZHONG Chunzheng, LI Qi, et al. Expressions and neural function prognostic evaluation of serum microRNA-24 and microRNA-29b in elderly patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2020, 32(1):78-82.
- [19] 张绍夫, 王飞, 李航, 等. 急性缺血性脑卒中患者溶栓后血浆 miR-146a, miR-21 表达变化及意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(1): 61-63.  
ZHANG Shaofu, WANG Fei, LI Hang, et al. Changes and significance of plasma miR-146a and miR-21 expression in patients with acute ischemic stroke after thrombolysis[J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59(1):61-63.
- [20] 梁卫勤, 林智. LncRNA NEAT1 调控 miR-331 表达对鼻咽癌细胞辐射敏感性的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(19): 2885-2890.  
LIANG Weiqin, LIN Zhi. Effects of LncRNA NEAT1 on the radiosensitivity of nasopharyngeal cancer cells in the regulation of miR-331 expression [J]. Hebei



- Medical Journal, 2020, 42(19):2885-2890.
- [21] GITAÍ D L G, DOS SANTOS Y D R, UPADHYA R, et al. Extracellular vesicles in the forebrain display reduced miR-346 and miR-331-3p in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy[J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(3): 1674-1687.
- [22] CHEN H H, ZONG J, WANG S J. LncRNA GAPLINC promotes the growth and metastasis of glioblastoma by sponging miR-331-3p[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(1): 262-270.
- [23] 古春青, 张运克, 杨广华, 等. 纤维蛋白原 / 白蛋白比值与急性缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的关系 [J]. 天津医药, 2021, 49(12): 1282-1286.
- GU Chunqing, ZHANG Yunke, YANG Guanghua, et al. The relationship between fibrinogen to albumin ratio and early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(12):1282-1286.
- 收稿日期: 2022-03-09  
修回日期: 2022-04-27
- 
- (上接第 27 页)
- [5] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3):172-185.
- Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020,59(3):172-185.
- [6] URIBE A G, VILA L M, MCGWIN G J, et al. The systemic lupus activity measure-revised,the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index(SLEDAI),and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Rheumatology, 2004, 31(10): 1934-1940.
- [7] TAN Gongjun, BABY B, ZHOU Yuqiu, et al. Emerging molecular markers towards potential diagnostic panels for lupus[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 808839.
- [8] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus[J]. Annals of Internal Medicine, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [9] CHOI M Y, COSTENBADER K H. Understanding the concept of pre-clinical autoimmunity: prediction and prevention of systemic lupus erythematosus: identifying risk factors and developing strategies against disease development[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 890522.
- [10] 田新平, 李梦涛, 曾小峰. 我国系统性红斑狼疮的诊治现状与未来发展方向: 来自中国系统性红斑狼疮发展报告 2020 年年度报告 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(6):611-616.
- TIAN Xinping, LI Mengtao, ZENG Xiaofeng. The challenges and future development of the management of systemic lupus erythematosus in China: a concise annual report of 2020 [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022,61(6):611-616.
- [11] 蒋远文, 姚婉玉, 唐秀生, 等. 外周血粒细胞 CD64 指数对系统性红斑狼疮患者病情活动期与细菌感染的鉴别诊断效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2):194-197.
- JIANG Yuanwen, YAO Wanyu, TANG Xiusheng, et al. Effect of peripheral blood neutrophil CD64 index on differential diagnosis of active stage of systemic lupus erythematosus and bacterial infection [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020,30(2):194-197.
- [12] 王结珍, 梁培松, 王伟佳, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 RDW-CV 和 PLT/NEUT% 与相关免疫学指标及病情活动度的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3):131-133, 136.
- WANG Jiezheng, LIANG Peisong, WANG Weijia, et al. Correlation analysis of peripheral blood RDW-CV, PLT/NEUT%, related immunological indexes and disease activity in systemic lupus erythematosus patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3):131-133,136.
- [13] 孙鹏, 刘尧, 胡劲辉, 等. 补体 C3 与 C4 和 IL-23 在系统性红斑狼疮患者感染诊断中的价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 570-573.
- SUN Peng, LIU Yao, HU Jinhui, et al. Value of complement C3,complement C4 and IL-23 in diagnosis of systemic lupus erythematosus patients with infection [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29 (4):570-573.
- [14] PATHAK S J, MUELLER J L, OKAMOTO K, et al. EPCAM mutation update: Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome[J]. Human Mutation, 2019, 40(2): 142-161.
- [15] BROWN T C, SANKPAL N V, GILLANDERS W E. Functional implications of the dynamic regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal transition[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 956.
- [16] 周静, 李智, 周玉, 等. 宫颈癌组织中 Ep-CAM 和 Ki67 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 24-27.
- ZHOU Jing, LI Zhi, ZHOU Yu, et al. Expression and clinical value of Ep-CAM and Ki67 in the cervical carcinoma tissue [J].Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(6):24-27.
- [17] RIVIÈRE E, PASCAUD J, TCHITCHEK N, et al. Salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome induce B-lymphocyte survival and activation[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2020, 79(11): 1468-1477.
- [18] PICARDA E, GALBO P J, ZONG Haihong, et al. The immune checkpoint B7-H3 (CD276) regulates adipocyte progenitor metabolism and obesity development[J]. Science Advances, 2022, 8(17): eabm7012.
- [19] ZHENG Xu, XIAO Zexiu, HU Li, et al. Dendritic cell-associated B7-H3 suppresses the production of autoantibodies and renal inflammation in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(6): 393.
- 收稿日期: 2022-08-02  
修回日期: 2022-09-13