

## 急性脑梗死患者外周血 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 表达水平及临床意义

聂晓慧, 薛 茜, 寇文辉, 张烨君 (河北北方学院附属第一医院神经内科, 河北张家口 075000)

**摘要:** 目的 探究长链非编码 RNA 核富集转录体 1 (long non-coding RNA paraspeckle assembly transcript 1, LncRNA-NEAT1) 和微小 RNA (micro RNA, miR)-93-5p 在急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者血清中的表达情况及临床意义。方法 选取 2020 年 1 月 ~ 2022 年 2 月河北北方学院附属第一医院收治的 84 例急性脑梗死患者作为脑梗死组, 收集其临床资料, 根据梗死病灶面积分为小面积梗死组、中面积梗死组和大面积梗死组; 根据神经功能缺损程度分为轻度组、中度组和重度组; 根据预后结局分为生存组和死亡组; 同期健康体检者 84 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 LncRNA-NEAT1 和 miR-93-5p 表达水平; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LncRNA-NEAT1 和 miR-93-5p 表达水平对急性脑梗死患者预后的预测效能。结果 与对照组相比, 脑梗死组血清 LncRNA-NEAT1 ( $2.46 \pm 0.38$  vs  $1.01 \pm 0.20$ ) 表达水平显著升高, miR-93-5p ( $0.42 \pm 0.16$  vs  $1.02 \pm 0.22$ ) 表达水平显著降低, 差异具有统计学意义 ( $t=30.948, 33.796$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 LncRNA-NEAT1 表达水平随梗死病灶面积 ( $2.21 \pm 0.36, 2.45 \pm 0.39, 2.75 \pm 0.45$ ) 和神经功能缺损程度 ( $2.24 \pm 0.34, 2.46 \pm 0.40, 2.70 \pm 0.45$ ) 增加而升高 ( $F=11.434, 8.674$ , 均  $P < 0.05$ ), miR-93-5p 表达水平 ( $0.68 \pm 0.20, 0.43 \pm 0.17, 0.12 \pm 0.04$ ) 随梗死病灶面积和神经功能缺损程度 ( $0.63 \pm 0.19, 0.41 \pm 0.16, 0.21 \pm 0.08$ ) 增加而降低, 差异具有统计学意义 ( $F=79.777, 49.316$ , 均  $P < 0.05$ )。与生存组相比, 死亡组血清 LncRNA-NEAT1 ( $2.78 \pm 0.43$  vs  $2.39 \pm 0.40$ ) 表达水平显著升高, miR-93-5p ( $0.28 \pm 0.09$  vs  $0.45 \pm 0.18$ ) 表达水平显著降低, 差异具有统计学意义 ( $t=3.378, 3.550$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 单独及联合预测急性脑梗死患者死亡的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.733 (95%CI: 0.591 ~ 0.876), 0.784 (95%CI: 0.669 ~ 0.898) 和 0.849 (95%CI: 0.752 ~ 0.946), 敏感度分别为 53.3%, 73.3% 和 86.7%, 特异度分别为 76.8%, 75.4% 和 73.9%。结论 LncRNA-NEAT1 与 miR-93-5p 联合检测对急性脑梗死有一定预后预测价值。

**关键词:** 急性脑梗死; 长链非编码 RNA 核富集转录体 1; 微小 RNA-93-5p; 梗死病灶面积; 神经功能缺损程度

中图分类号: R743.33; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-094-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.017

### Expression Level and Clinical Significance of Peripheral Blood LncRNA-NEAT1 and miR-93-5p in Patients with Acute Cerebral Infarction

NIE Xiao-hui, XUE Qian, KOU Wen-hui, ZHANG Ye-jun

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of long non-coding RNA paraspeckle assembly transcript 1 (LncRNA-NEAT1) and microRNA(miR)-93-5p in the serum of patients with acute cerebral infarction. **Methods** From January 2020 to February 2022, 84 patients with acute cerebral infarction (ACI) admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University were taken as the cerebral infarction group. Their clinical data were collected, and according to the size of the infarction lesions, they were grouped into small infarction group, medium infarction group, and large infarction group. According to the degree of neurological deficit, they were grouped into mild group, moderate group and severe group, and according to prognosis, they were grouped into survival group and death group. Meantime, 84 healthy subjects were the control group. The expression levels of serum LncRNA-NEAT1 and miR-93-5p were detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Using receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the predictive efficacy of serum LncRNA-NEAT1 and miR-93-5p expression levels on the prognosis of patients with acute cerebral infarction. **Results** Compared with the control group, the expression level of serum LncRNA-NEAT1 ( $2.46 \pm 0.38$  vs  $1.01 \pm 0.20$ ) in the cerebral infarction group was greatly increased, the expression level of miR-93-5p ( $0.42 \pm 0.16$  vs  $1.02 \pm 0.22$ ) was greatly decreased, and the difference was statistically significant ( $t=30.948, 33.796$ , all  $P < 0.05$ ). The expression level of serum LncRNA-NEAT1 increased with the

**基金项目:** 河北省 2022 年度医学科学研究课题计划 (项目编号: 20220591); 轻型卒中和大核心梗死患者血管内治疗的有效性研究。

**作者简介:** 聂晓慧 (1993-) 女, 本科, 护师, 主要从事神经内科临床护理研究工作, E-mail: nxh15731330705@163.com。

increases of the infarcted lesion area ( $2.21 \pm 0.36$ ,  $2.45 \pm 0.39$ ,  $2.75 \pm 0.45$ ) and the degree of neurological deficit ( $2.24 \pm 0.34$ ,  $2.46 \pm 0.40$ ,  $2.70 \pm 0.45$ ) ( $F=11.434$ ,  $8.674$ , all  $P < 0.05$ ), while the expression level of miR-93-5p decreased with the increases of the infarct lesion area ( $0.68 \pm 0.20$ ,  $0.43 \pm 0.17$ ,  $0.12 \pm 0.04$ ) and the degree of neurological deficit ( $0.63 \pm 0.19$ ,  $0.41 \pm 0.16$ ,  $0.21 \pm 0.08$ ) ( $F=79.777$ ,  $49.316$ , all  $P < 0.05$ ), the differences were statistically significant, respectively. Compared with the survival group, the expression level of serum LncRNA-NEAT1 ( $2.78 \pm 0.43$  vs  $2.39 \pm 0.40$ ) in the death group was greatly increased, the expression level of miR-93-5p ( $0.28 \pm 0.09$  vs  $0.45 \pm 0.18$ ) was greatly decreased, and the difference was statistically significant ( $t=3.378$ ,  $3.550$ , all  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum LncRNA-NEAT1, miR-93-5p alone, and their combination to predict death in patients with acute cerebral infarction were 0.733 (95%CI: 0.591 ~ 0.876), 0.784 (95%CI: 0.669 ~ 0.898) and 0.849 (95%CI: 0.752 ~ 0.946), respectively. The sensitivity were 53.3%, 73.3% and 86.7%, respectively, and the specificity were 76.8%, 75.4% and 73.9%, respectively. **Conclusion** The combined detection of LncRNA-NEAT and miR-93-5p has certain prognostic value in acute cerebral infarction.

**Keywords:** acute cerebral infarction; long non-coding RNA paraspeckle assembly transcript 1; microRNA-93-5p; infarct size; degree of neurological deficit

中国急性脑梗死 (acute cerebral infarction) 住院患者的死亡率/致残率为 34.5% ~ 37.1%, 严重威胁人类健康<sup>[1-3]</sup>。对患者实施危险分层并预测不良预后, 对于改善预后至关重要。既往研究中长链非编码 RNA 核富集转录体 1 (long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1, LncRNA-NEAT1)、微小核糖核酸 (microRNA, miR) -93-5p 虽均与神经系统疾病有关<sup>[4-6]</sup>, 但目前尚缺乏二者在急性脑梗死中的研究, 因此本研究以探讨 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 与急性脑梗死患者梗死病灶面积、神经功能缺损程度及预后的关系为目的, 旨在通过预测急性脑梗死患者死亡风险, 降低患者死亡率。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取河北北方学院附属第一医院 2020 年 1 月 ~ 2022 年 2 月收治的 84 例急性脑梗死患者作为脑梗死组, 患者年龄 40 ~ 76 ( $59.42 \pm 8.65$ ) 岁, 其中男性 48 例, 女性 36 例; 吸烟 43 例, 饮酒 35 例, 高血压 46 例, 高血脂 42 例。另选取本院同期健康体检者 84 例为对照组, 年龄 40 ~ 78 ( $60.07 \pm 8.73$ ) 岁, 其中男性 46 例, 女性 38 例; 吸烟 36 例, 饮酒 30 例, 高血压 41 例, 高血脂 39 例。收集患者年龄、性别、病灶类型、吸烟、饮酒、高血压、高血脂等临床资料, 脑梗死组与对照组年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、高血脂比较, 差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.485$ ,  $0.097$ ,  $1.171$ ,  $0.627$ ,  $0.596$ ,  $0.215$ , 均  $P > 0.05$ )。研究经伦理委员会批准, 家

属知情同意并签署知情同意书。

**纳入标准:** ①患者符合中华医学会神经病学分会拟定的标准<sup>[7]</sup>, 经颅脑 CT 或 MRI 扫描证实; ②首次发病, 发病 24 h 内入院, 发病前三个月内无手术、外伤及感染史。排除标准: ①心、肝、肾功能障碍者; ②有其他脑部占位性疾病或重度颅脑损伤者; ③妊娠或哺乳期女性; ④并发凝血障碍疾病或恶性肿瘤者。

**1.2 仪器与试剂** RNA 提取试剂盒 (无锡菩禾生物医药技术有限公司, 货号: M005), 反转录试剂盒 (上海吉至生化科技有限公司, 货号: RP1105-100T), NanoDrop 2000c 分光光度计 (德国 Thermo 公司), Light Cycler 480 II 荧光定量 PCR 仪 (瑞士罗氏公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 表达水平测定:** 收集体检者体检当日及急性脑梗死患者入院 24 h 内外周静脉血液样本 10 ml, 静置约 1 h 后离心取血清, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 LncRNA-NEAT1 和 miR-93-5p 表达水平。应用 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 采用分光光度计检测其浓度和纯度, 当  $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$  比值为 1.8~2.1 时样品合格。应用反转录试剂盒将模板 cDNA 合成, 之后采用荧光定量 PCR 仪进行反应, 引物序列见表 1。循环结束后采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 相对表达水平, 本实验操作重复三次以减小误差。

表 1 引物序列

类别	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
LncRNA-NEAT1	ACTCTAGCGAGACCCTGGAAC	CAGTCCCCAGGACAGCGTAC
甘油醛-3-磷酸脱氢酶	GCACGACGCTCGACACGTCT	CTCAGGTGCCCTACCGCAGA
miR-93-5p	GACTGTGCTCTGGCAAGAG	GCAGCGCAGACGATCTGGAA
U6	GCGATGTCAGGCAGACAGCT	CTGATCGATGTGGACGACGCT

1.3.2 急性脑梗死患者梗死病灶面积、神经功能缺损程度评估及随访：梗死病灶面积：采用颅脑MRI或CT检查后评估梗死病灶面积，直径 $< 1.5$  cm为小面积梗死组（ $n=26$ ），直径 $1.5\sim 3$  cm为中面积梗死组（ $n=34$ ），直径 $> 3$  cm为大面积梗死组（ $n=24$ 例）。神经功能缺损程度：采用美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS）评分<sup>[8]</sup>评估患者神经功能缺损程度，NIHSS评分 $\leq 4$ 分为轻度组（ $n=27$ ），NIHSS评分 $5\sim 20$ 分为中度组（ $n=32$ ），NIHSS评分 $\geq 21$ 分为重度组（ $n=25$ ）。随访：对急性脑梗死患者随访三个月，采用短信、电话、门诊复查方式，根据预后结局分为生存组（ $n=69$ ）和死亡组（ $n=15$ ）。

1.4 统计学分析 采用Excel整理数据，采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布，以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两组行独立样本 $t$ 检验，三组行单因素方差，进一步两两比较行SNK- $q$ 检验；采用受试者工作特征（receiver

operating characteristic, ROC）曲线分析血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p表达水平对急性脑梗死患者预后的预测效能，曲线下面积（area under curve, AUC）行 $Z$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p比较与对照组相比，脑梗死组血清LncRNA-NEAT1表达水平显著升高（ $2.46\pm 0.38$  vs  $1.01\pm 0.20$ ），miR-93-5p表达水平显著降低（ $0.42\pm 0.16$  vs  $1.02\pm 0.22$ ），差异具有统计学意义（ $t=30.948, 33.796$ ，均 $P < 0.05$ ）。

2.2 血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p与临床特征的关系 见表2。LncRNA-NEAT1, miR-93-5p在不同年龄、性别、病灶类型及有无吸烟、饮酒、高血压、高血脂的患者中比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。

表2 不同临床特征患者血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p表达水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

类别	$n$	LncRNA-NEAT1	$t$ 值	$P$ 值	miR-93-5p	$t$ 值	$P$ 值
年龄（岁）	$< 60$	$2.42\pm 0.36$	0.838	0.405	$0.43\pm 0.15$	0.655	0.514
	$\geq 60$	$2.49\pm 0.40$			$0.41\pm 0.13$		
性别	男	$2.44\pm 0.38$	0.577	0.566	$0.44\pm 0.16$	1.494	0.139
	女	$2.49\pm 0.41$			$0.39\pm 0.14$		
吸烟	无	$2.45\pm 0.40$	0.235	0.815	$0.43\pm 0.17$	0.555	0.580
	有	$2.47\pm 0.38$			$0.41\pm 0.16$		
饮酒	无	$2.46\pm 0.41$	0.000	1.000	$0.41\pm 0.15$	0.539	0.592
	有	$2.46\pm 0.39$			$0.43\pm 0.19$		
高血压	无	$2.44\pm 0.38$	0.345	0.731	$0.43\pm 0.14$	0.603	0.548
	有	$2.47\pm 0.41$			$0.41\pm 0.16$		
高血脂	无	$2.44\pm 0.37$	0.469	0.640	$0.44\pm 0.16$	1.110	0.270
	有	$2.48\pm 0.41$			$0.40\pm 0.17$		
病灶类型	单发	$2.44\pm 0.37$	0.577	0.565	$0.44\pm 0.18$	1.314	0.193
	多发	$2.49\pm 0.42$			$0.39\pm 0.16$		

2.3 血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p与梗死病灶面积的关系 血清LncRNA-NEAT1水平随梗死病灶面积增加而升高（ $2.21\pm 0.36, 2.45\pm 0.39, 2.75\pm 0.45$ ），血清miR-93-5p表达水平随梗死病灶面积增加而降低（ $0.68\pm 0.20, 0.43\pm 0.17, 0.12\pm 0.04$ ），差异均有统计学意义（ $F=11.434, 79.777$ ，均 $P=0.000$ ）。与小面积梗死组相比，中面积梗死组、大面积梗死组LncRNA-NEAT1表达水平升高（ $q=3.262, 6.756$ ），miR-93-5p表达水平显著降低（ $q=8.657, 17.847$ ），差异具有统计学意义（均

$P < 0.05$ ）。与中面积梗死组比较，大面积梗死组LncRNA-NEAT1表达水平升高，miR-93-5p表达水平降低，差异有统计学意义（ $q=3.985, 10.490$ ，均 $< 0.05$ ）。

2.4 血清LncRNA-NEAT1, miR-93-5p与神经功能缺损程度的关系 血清LncRNA-NEAT1表达水平随神经功能缺损程度增加而升高（ $2.24\pm 0.34, 2.46\pm 0.40, 2.70\pm 0.45$ ），而血清miR-93-5p表达水平随神经功能缺损程度增加而降低（ $0.63\pm 0.49, 0.41\pm 0.16, 0.21\pm 0.08$ ），差异均有统计学意义



( $F=8.674$ ,  $49.316$ , 均  $P=0.000$ )。与轻度组相比,中度组、重度组血清 LncRNA-NEAT1 表达水平均显著升高, miR-93-5p 表达水平显著降低,差异具有统计学意义( $q=7.803$ ,  $14.025$ , 均  $P < 0.05$ );与中度组比较,重度组血清 LncRNA-NEAT1 表达水平升高, miR-93-5p 表达水平降低,差异具有统计学意义( $q=3.195$ ,  $6.945$ , 均  $P < 0.05$ )。

**2.5 血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 与预后的关系** 与生存组相比,死亡组血清 LncRNA-NEAT1 表达水平显著升高( $2.78 \pm 0.43$  vs  $2.39 \pm 0.40$ ), miR-93-5p 表达水平显著降低( $0.28 \pm 0.09$  vs  $0.45 \pm 0.18$ ),差异具有统计学意义( $t=3.378$ ,  $3.550$ , 均  $P < 0.001$ )。

**2.6 血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 的预后预测效能** 见图1,表3。血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 单独及联合预测急性脑梗死患者死亡的 AUC 分别为  $0.733$  (95%CI:  $0.591 \sim 0.876$ ),  $0.784$  (95%CI:  $0.669 \sim 0.898$ ) 和  $0.849$  (95%CI:  $0.752 \sim 0.946$ ), 其联合预测 AUC 大于单独预测 AUC, 差异具有统计学意义( $Z=2.929$ ,  $1.642$ , 均  $P < 0.05$ ), LncRNA-NEAT1 和 miR-93-5p 截断值为  $2.66$ ,  $0.34$ 。

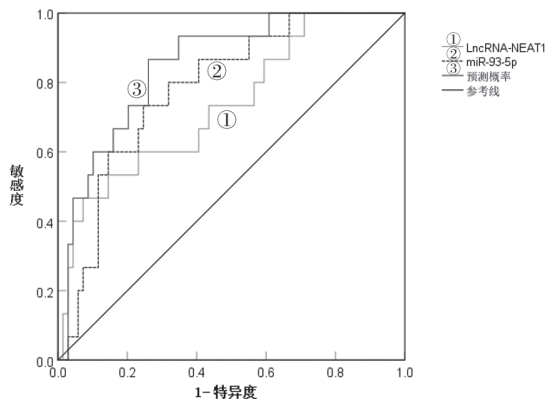


图1 血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 表达水平预测急性脑梗死患者预后的 ROC 曲线

表3 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 单独及联合预测急性脑梗死患者预后的价值分析(%)

项目	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
LncRNA-NEAT1	53.3	76.8	72.6	33.3	88.3
miR-93-5p	73.3	75.4	75.0	39.3	92.9
联合检测	86.7	73.9	76.2	41.9	96.2

### 3 讨论

脑卒中最常见类型为急性脑梗死,近些年全球急性脑梗死患者死亡率和致残率均有所上升<sup>[9]</sup>。急性脑梗死发病机制较复杂,患者病发后局部血运减少,进而造成周围神经胶质细胞和神经元细胞损伤,进一步出现神经功能严重缺损<sup>[10-12]</sup>。

既往研究表明,微血管新生与急性脑梗死神经功能恢复及预后具有重要作用<sup>[13]</sup>。LncRNA-NEAT1 可通过调节血管平滑肌细胞表型转化及上皮细胞过度凋亡促进内膜增厚或血管闭塞,且 LncRNA-NEAT1 可通过与细胞内调节因子相互作用参与癌症及急性脑梗死<sup>[14-15]</sup>。因此初步推测 LncRNA-NEAT1 可能通过调节血管平滑肌细胞及上皮细胞功能参与急性脑梗死的疾病进展。LI 等<sup>[15]</sup> 研究结果显示,急性脑梗死患者血清 LncRNA-NEAT1 表达高于对照组,本研究结果与其具有一致性。提示 LncRNA-NEAT1 可能是急性脑梗死的新型生物标志物。既往研究表明,大脑中动脉阻塞后 LncRNA-NEAT1 异常高表达,敲除后可通过减少激活的小胶质细胞数量及促炎细胞因子的释放,显著减轻脑损伤<sup>[16-17]</sup>。基于上述研究推测 LncRNA-NEAT1 也可能通过直接影响炎症水平、组织细胞凋亡和氧化应激,进而影响急性脑梗死病情进展及脑损伤。

许多分子生物学研究揭示了 miRNA 在中枢神经系统中的作用机制,miRNA 调控多个靶基因的特点也决定了其在急性脑梗死发生发展中的重要性<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,急性脑梗死患者血清 miR-93-5p 低表达,与 WANG 等<sup>[5]</sup> 人研究结果中小胶质细胞以及脑出血患者脑组织中 miR-93-5p 表达趋势一致。结合 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 的靶向关系推测 LncRNA-NEAT1 表达增加后通过负向调节 miR-93-5p 表达影响血管平滑肌细胞及上皮细胞的过度凋亡,进而促进内膜增厚或血管闭塞,这可能增强了动脉粥样硬化病变,使脑梗死程度加重。进一步说明 LncRNA-NEAT1 表达升高、miR-93-5p 表达降低与急性脑梗死患者梗死病灶面积、神经功能缺损程度增加有关。

依据本研究结果不同预后患者中 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 表达的差异性进一步推测: LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 可能通过影响血管闭塞、脑组织细胞凋亡、氧化应激和炎症因子释放增加脑损伤,本研究推测机制均有待进一步基础研究验证。ROC 曲线分析结果表明,当血清 LncRNA-NEAT1 检测水平高于  $2.66$ , miR-93-5p 检测水平低于  $0.34$  时,急性脑梗死患者发生死亡的风险较高,临床医师需及时采取有效措施。

综上,急性脑梗死患者血清 LncRNA-NEAT1 高表达, miR-93-5p 低表达,其表达异常与梗死病灶面积、神经功能缺损程度及预后均有关。LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 有作为急性脑梗死患者病情监测及预后预测指标的潜力。然而本研究仍存在局限性:样本量较少且缺乏对不同时间点急性脑梗死患者血清 LncRNA-NEAT1, miR-93-5p 水平的动态检

测, 今后将通过动态监测指标变化情况, 结合影像学结果及患者临床表现进一步探讨二者在预后中的作用。

#### 参考文献:

- [1] ZHONG Tingting, WANG Gang, WANG Xiaoqin, et al. Serum calcium, albumin, globulin and matrix metalloproteinase-9 levels in acute cerebral infarction patients[J]. World Journal of Clinical Cases, 2021, 9(30): 9070-9076.
- [2] JIA Xue, WANG Wen, WU Bo, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke with extended time window[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(22): 2666-2674.
- [3] WANG Chen, WANG Wanting, JI Jianling, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke of unknown time of onset: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2021, 52(4): 1173-1181.
- [4] 张信远, 李德珠, 林瑶, 等. LncRNA NEAT1 在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(11):1174-1182.  
ZHANG Xinyuan, LI Dezhu, LIN Yao, et al. Research progress of long non-coding RNA NEAT1 in the central nervous system diseases [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2020, 47(11):1174-1182.
- [5] WANG Han, CAO Xianning, WEN Xiaoqing, et al. Transforming growth factor- $\beta$  1 functions as a competitive endogenous RNA that ameliorates intracranial hemorrhage injury by sponging microRNA-93-5p[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 24(1): 499.
- [6] YANG Jing, WU Lin, LIU Shanshou, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes lipopolysaccharide-induced injury in human tubule epithelial cells by regulating miR-93-5p/TXNIP axis[J]. Medical Microbiology and Immunology, 2021, 210(2/3): 121-132.
- [7] 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.
- [8] ESKIOGLOU E, HUCHMANDZADEH M M, AMIGUET M, et al. National institutes of health stroke scale Zero strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057-3059.
- [9] GHODSI H, ABOUEI MEHRIZI M A, KHOSHDEL A R, et al. Evaluation of combining Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) with mean platelet volume, plateletcrit, and platelet count in predicting short- and long-term prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 208:106830.
- [10] 白重阳, 董轲. 急性脑梗死患者血栓弹力图与凝血功能的关系 [J]. 海南医学, 2020, 31(15):1923-1926.  
BAI Chongyang, DONG Ke. Relationship between thrombus elasticity and coagulation function in patients with acute cerebral infarction [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(15):1923-1926.
- [11] AJČEVIĆ M, FURLANIS G, MILADINOVIĆ A, et al. Early EEG alterations correlate with CTP hypoperfused volumes and neurological deficit: a wireless EEG study in Hyper-Acute ischemic stroke[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2021, 49(9): 2150-2158.
- [12] SANGARI A, AKHOUNZADEH K, VAHEDIAN M, et al. Effect of pre-hospital notification on delays and neurological outcomes in acute ischemic stroke[J]. Australasian Emergency Care, 2022, 25(2): 172-175.
- [13] 陈霏, 王碧. 血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):82-85.  
CHEN Fei, WANG Bi. Study on the correlation between levels of PDGF and SDF-1 in serum and the establishment of cerebral collateral circulation in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):82-85.
- [14] LI Shuang, CAO Yuze, ZHANG Huixue, et al. Construction of lncRNA-Mediated ceRNA network for investigating immune pathogenesis of ischemic stroke[J]. Molecular Neurobiology, 2021, 58(9): 4758-4769.
- [15] LI Ping, DUAN Shuyuan, FU Adan. Long noncoding RNA NEAT1 correlates with higher disease risk, worse disease condition, decreased miR-124 and miR-125a and predicts poor recurrence-free survival of acute ischemic stroke[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(2): e23056.
- [16] JIN Fa, OU Weiyang, WEI Boyang, et al. Transcriptome-wide analysis to identify the inflammatory role of lncRNA NEAT1 in experimental ischemic stroke[J]. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 2667-2680.
- [17] SHEN Shouyin, MA Liang, SHAO Feng, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) NEAT1 aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing the inhibitory effect of miR-214 on PTEN[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26: e924781.
- [18] BAO Yi, LI Sijing, DING Yayong, et al. MiRNA: a potential target for gene diagnosis and treatment of atherosclerotic stroke[J]. The International Journal of Neuroscience, 2021, 131(3): 283-288.
- [19] 霍瑞清, 白瑞霞. 人 CyclinD1 在毕赤酵母中的表达 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):81-83, 87.  
HUO Ruiqing, BAI Ruixia. Expression of human CyclinD1 in pichia pastoris [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine. 2016, 31 (5): 81-83, 87
- [20] COHEN B, SHIMIZU M, IZRAILIT J, et al. Cyclin D1 is a direct target of JAG1-mediated Notch signaling in breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2010, 123(1): 113-124.
- [21] LIN Fengxia, YANG Yiyang, WEI Shanyin, et al. Hydrogen sulfide protects against high glucose-induced human umbilical vein endothelial cell injury through activating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 621-633.

收稿日期: 2022-06-27

修回日期: 2022-08-25

(上接第93页)

- [18] PENTON A L, LEONARD L D, SPINNER N B. Notch signaling in human development and disease[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2012, 23(4): 450-457.
- [19] 霍瑞清, 白瑞霞. 人 CyclinD1 在毕赤酵母中的表达 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):81-83, 87.  
HUO Ruiqing, BAI Ruixia. Expression of human CyclinD1 in pichia pastoris [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine. 2016, 31 (5): 81-83, 87
- [20] COHEN B, SHIMIZU M, IZRAILIT J, et al. Cyclin D1 is a direct target of JAG1-mediated Notch signaling in breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2010, 123(1): 113-124.
- [21] LIN Fengxia, YANG Yiyang, WEI Shanyin, et al. Hydrogen sulfide protects against high glucose-induced human umbilical vein endothelial cell injury through activating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 621-633.

收稿日期: 2021-11-18

修回日期: 2022-04-28