

自发性脑出血患者血清 miR-143 和 HMGA2 表达水平与预后的预测价值研究

李长宝¹, 刘磊², 宋保新¹, 沈俊岩¹, 张云鹏¹ (1. 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院神经外科, 北京 101200; 2. 解放军总医院第一医学中心神经外科, 北京 100853)

摘要: **目的** 分析自发性脑出血 (spontaneous intracerebral hemorrhage, sICH) 患者血清微小核糖核酸 (microRNA, miR) -143, 高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group protein A2, HMGA2) 的水平及其与预后的关系。**方法** 选取 2020 年 8 月~2022 年 6 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 129 例 sICH 患者作为 sICH 组, 根据 sICH 患者脑出血体积分为小血肿组 (n=50, <10 ml)、中血肿组 (n=45, 10~30 ml) 和大血肿组 (n=34, >30 ml); 根据 sICH 患者住院 30 天内是否死亡, 将患者分为死亡组 (n=40, 预后不良) 和存活组 (n=89, 预后良好), 另选取同期来医院体检的 131 例健康者作为对照组。收集受试者临床资料, 分别采用荧光定量 PCR 法和酶联免疫吸附法检测 sICH 患者入院 24 h 内、健康者体检时血清 miR-143 和 HMGA2 水平; 分析 sICH 患者血清 miR-143 和 HMGA2 水平与美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、格拉斯哥昏迷量表 (GCS)、Rankin 量表 (mRS) 评分间的相关性, miR-143 和 HMGA2 对 sICH 患者预后不良的预测价值以及影响 sICH 患者预后不良的危险因素。**结果** 与对照组比较, sICH 组血清 miR-143 水平 (0.35 ± 0.10 vs 1.03 ± 0.07) 降低, HMGA2 水平 ($266.97 \pm 79.38 \text{ mg/ml}$ vs $153.13 \pm 40.24 \text{ mg/ml}$) 升高, 差异具有统计学意义 ($t=63.599, 14.618$, 均 $P<0.001$)。小血肿组、中血肿组和大血肿组 sICH 患者血清 miR-143 水平 ($0.38 \pm 0.11, 0.34 \pm 0.10, 0.27 \pm 0.09$) 依次降低, HMGA2 水平 ($212.01 \pm 78.72 \text{ mg/ml}, 251.62 \pm 79.31 \text{ mg/ml}, 368.11 \pm 80.44 \text{ mg/ml}$) 依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=11.895, 40.424$, 均 $P<0.001$)。与存活组比较, 死亡组患者血清 miR-143 水平 (0.30 ± 0.06 vs 0.37 ± 0.12) 降低, HMGA2 水平 ($316.81 \pm 80.03 \text{ mg/ml}$ vs $244.57 \pm 79.09 \text{ mg/ml}$) 升高, 差异具有统计学意义 ($t=3.493, 4.781$, 均 $P<0.05$)。sICH 患者血清 miR-143 水平与 NIHSS, mRS 评分呈负相关 ($r=-0.423, -0.498$, 均 $P<0.001$), 与 GCS 评分呈正相关 ($r=0.546, P<0.001$)。HMGA2 水平与 NIHSS, mRS 评分呈正相关 ($r=0.875, 0.863$, 均 $P<0.001$), 与 GCS 评分呈负相关 ($r=-0.659, P<0.001$)。血清 miR-143, HMGA2 及二者联合预测 sICH 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.733, 0.811, 0.856, NIHSS 评分高 [OR (95%CI)=1.968 (1.108~3.495)]、GCS 评分低 [OR (95%CI)=1.923 (1.043~3.545)]、mRS 评分高 [OR (95%CI)=2.130 (1.204~3.768)]、血清 miR-143 水平低 [OR (95%CI)=2.013 (1.120~3.617)] 和 HMGA2 水平高 [OR (95%CI)=2.330 (1.325~4.097)] 是 sICH 患者预后不良的危险因素 (均 $P<0.05$)。**结论** sICH 患者血清 miR-143 和 HMGA2 异常表达与患者出血体积及预后有关, 可作为 sICH 患者病情评估和预后评估的辅助指标。

关键词: 自发性脑出血; 微小核糖核酸 -143; 高迁移率族蛋白 A2

中图分类号: R743.34; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-069-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.013

Predictive Value of Serum miR-143 and HMGA2 Expression Levels and Prognosis in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

LI Chang-bao¹, LIU Lei², SONG Bao-xin¹, SHEN Jun-yan¹, ZHANG Yun-peng¹

(1. Department of Neurosurgery, Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101200, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: **Objective** To analyze the levels of serum micro RNA (miR) -143 and high mobility group protein A2 (HMGA2) in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 129 sICH patients admitted to Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University during August 2020 to June 2022 were included as the sICH group. According to the volume of intracerebral hemorrhage of sICH patients, they were

基金项目: 北京市科学技术委员会科研计划项目 (D191100000412004)。

作者简介: 李长宝 (1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病、神经重症、脑外伤, E-mail: lichangbao674@163.com。

通讯作者: 刘磊 (1974-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 脑血管病、神经重症, E-mail: liulei301@126.com。

divided into 50 of small hematoma group ($n=50$, <10 ml), medium hematoma group ($n=45$, $10\sim30$ ml), and large hematoma group ($n=34$, >30 ml). According to whether sICH patients died within 30 days of hospitalization, the patients were divided into death group ($n=40$, poor prognosis) and survival group ($n=89$, good prognosis). In addition, 131 healthy people who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Clinical data of the subjects were collected. Fluorescence quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay were used to detect the serum levels of miR-143 and HMGA2 in sICH patients within 24 hours after admission and healthy subjects during physical examination. Analyze the correlation between serum miR-143 and HMGA2 levels and NIHSS, GCS and mRS scores in sICH patients, the predictive value of miR-143 and HMGA2 in poor prognosis of sICH patients and the risk factors affecting poor prognosis of sICH patients.

Results Compared with the control group, the serum miR-143 level (0.35 ± 0.10 vs 1.03 ± 0.07) in sICH group was decreased, and the serum HMGA2 level ($266.97 \pm 79.38\text{mg/ml}$ vs $153.13 \pm 40.24\text{mg/ml}$) was increased, the differences were statistically significant ($t=63.599$, 14.618 , all $P<0.001$). The serum miR-143 level (0.38 ± 0.11 , 0.34 ± 0.10 , 0.27 ± 0.09) of sICH patients in small hematoma group, medium hematoma group and large hematoma group was successively decreased, and the serum HMGA2 level ($212.01 \pm 78.72\text{mg/ml}$, $251.62 \pm 79.31\text{mg/ml}$, $368.11 \pm 80.44\text{mg/ml}$) was successively increased, and the differences were statistically significant ($F=11.895$, 40.424 , all $P<0.001$). Compared with survival group, the serum miR-143 level (0.30 ± 0.06 vs 0.37 ± 0.12) in death group was decreased, and the serum HMGA2 level ($316.81 \pm 80.03\text{mg/ml}$ vs $244.57 \pm 79.09\text{mg/ml}$) was increased, and the difference was statistically significant ($t=3.493$, 4.781 , all $P<0.05$). Serum miR-143 level in sICH patients was negatively correlated with NIHSS and mRS score ($r=-0.423$, -0.498 , all $P<0.001$), and positively correlated with GCS score ($r=0.546$, $P<0.001$). HMGA2 level was positively correlated with NIHSS and mRS score ($r=0.875$, 0.863 , all $P<0.001$), and negatively correlated with GCS score ($r=-0.659$, $P<0.001$). The areas under curve of serum miR-143, HMGA2 and their combination in predicting poor prognosis of sICH patients were 0.733 , 0.811 and 0.856 , respectively. High NIHSS score [OR(95%CI)= $1.968(1.108\sim3.495)$], low GCS score [OR(95%CI)= $1.923(1.043\sim3.545)$], high mRS score [OR(95%CI)= $2.130(1.204\sim3.768)$], low serum miR-143 level [OR(95%CI)= $2.013(1.120\sim3.617)$] and high HMGA2 level [OR(95%CI)= $2.330(1.325\sim4.097)$] were risk factors for poor prognosis in sICH patients (all $P<0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of serum miR-143 and HMGA2 in patients with sICH was related to the bleeding volume and prognosis of patients, and they can be used as auxiliary indicators for the evaluation of the condition and prognosis of patients with sICH.

Keywords: spontaneous intracerebral hemorrhage; micro RNA-143; high mobility group protein A2

自发性脑出血 (spontaneous intracerebral hemorrhage, sICH) 是非外伤情况下由一种或多种因素共同引发的脑部大小动脉、毛细血管、静脉自发性爆破导致的脑内出血, 是临床上较为常见的神经急症疾病, 具有较高的发生率、致残率、死亡率^[1-3]。sICH 患者常伴有不同程度的意识障碍、咳嗽反射减弱、吞咽困难、长时间卧床, 以至于机体免疫力下降诱发脑水肿、脑损伤、炎症反应等各种并发症, 脑水肿体积增大会阻碍患者神经功能恢复, 导致预后不良^[4-6]。因此, 亟需寻找切实有效的标志物来准确评估 sICH 患者病情及预后情况。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 在炎症反应、细胞增殖、血管内皮损伤等多种生理病理过程中发挥重要作用, 并已证实与心脑血管疾病有关^[7-9]。miR-143 是血管平滑肌中含量较多的一种 miRNA, 与血管功能和血管内皮细胞密切相关, 但其表达与 sICH 的关系尚不清楚^[10]。高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group protein A2, HMGA2) 是一种结构性转录因子, 与细胞生长、增殖、分化以及炎症反应等有关, 但关于其在 sICH 中发挥的作用研究较少^[11]。本研究通过检测 miR-143 和 HMGA2 在

sICH 患者血清中的表达情况, 并探究其与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 8 月 ~ 2022 年 6 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 129 例 sICH 患者作为 sICH 组, 其中男性 80 例, 女性 49 例, 年龄 $44\sim62$ (56.96 ± 10.31) 岁。纳入标准: ①患者均符合 sICH 诊断标准^[12], 且因脑出血入院, 发病时间小于 6 h; ②无颅脑损伤史; ③经头颅 CT 扫描证实出血病灶; ④未进行手术治疗。排除标准: ①并发严重感染及恶性肿瘤; ②患有自身免疫性疾病、全身感染性疾病; ③心、肝、肾等重要器官功能障碍者; ④长时间使用激素、免疫抑制剂等药物; ⑤有神经系统或精神病史患者; ⑥临床资料不全。另选取同期来医院体检的 131 例健康者作为对照组。其中男性 78 例, 女性 53 例, 年龄 $42\sim62$ (56.31 ± 11.22) 岁。对照组和 sICH 组性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、空腹血糖 (FBG)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血小板计数 (PLT)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、高密度脂蛋白 - 胆固醇

醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 和白细胞计数 (WBC) 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 酶标仪 (型号 Q3100), PCR 基因扩增仪 (型号 9003021) 购自上海妙生科技有限公司, Trizol 试剂 (批号 SH-29154) 购自上海康稳生物科技有限公司; 逆转录试剂盒 (批号 JH9012K)、HMGA2 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (批号 JH1625K)、PCR 试剂盒 (批号 JH1207K) 购自南京诺唯赞医疗科技有限公司; miR-143, U6 引物序列由上海汉恒生物公司提供。

表 1 引物序列

基因	正向引物	反向引物
miR-143	5'-GTGGTGAGATGAAGCACTG-3'	5'-TGCTGTCGTGGAGTCG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGACACA-3'	5'-AACCGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.3.3 ELISA 法检测血清 HMGA2 水平: 用 ELISA 双抗体夹心法检测血清 HMGA2 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 分组: 记录脑内血肿及水肿大小, 采用极限法计算血肿体积: 即血肿体积 = $1/4 \times$ 血肿最大截面面积 \times 层面数 (每层 0.5 cm), 根据 sICH 患者脑出血体积分为小血肿组 (<10 ml, $n=50$)、中血肿组 ($10\sim30$ ml, $n=45$)、大血肿组 (>30 ml, $n=34$)。根据 sICH 患者住院 30 天内是否死亡, 将患者分为死亡组 ($n=40$, 预后不良) 和存活组 ($n=89$, 预后良好)。

1.4 统计学分析 使用 SPSS25.0 软件对数据进行处理, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 三组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较行 SNK- q 检验。采用 Pearson 法分析 sICH 患者血清 miR-143 和 HMGA2 水平与 NIHSS, GCS, mRS 评分间的相关性。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-143 和 HMGA2 对 sICH 患者预后不良的预测价值。Logistic 回归分析影响 sICH 患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 sICH 组血清 miR-143, HMGA2 水平比较 与对照组比较, sICH 组血清 miR-143 水平降低 (0.35 ± 0.10 vs 1.03 ± 0.07), HMGA2 水平升高 (266.97 ± 79.38 mg/ml vs 153.13 ± 40.24 mg/ml), 差异有统计学意义 ($t=63.599, 14.618$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 不同脑出血体积 sICH 患者血清 miR-143, HMGA2 水平比较 小血肿组、中血肿组、大血肿组 sICH 患者血清 miR-143 水平依次降低 (0.38 ± 0.11 ,

1.3 方法

1.3.1 样本采集: 采集 sICH 患者入院 24 h 内、健康者体检时空腹静脉血 5 ml, 在室温下静置 1 h, 4°C , 3 000 r/min 离心 10 min, 离心后取上清液, 置于 -70°C 超低温冰箱中保存待检。

1.3.2 荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清 miR-143 水平: 使用 Trizol 试剂盒提取总 RNA, 分析 RNA 纯度和浓度, 之后反转录为 cDNA 模板, qRT-PCR 对 miR-143 进行扩增, 反应条件为 98°C 7 min; 98°C 21 s, 60°C 30 s, 72°C 60 s, 共 30 个循环。血清 miR-143, 内参 U6 的上下游引物序列见表 1, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清 miR-143 水平。

0.34 ± 0.10 , 0.27 ± 0.09), HMGA2 水平依次升高 (212.01 ± 78.72 mg/ml, 251.62 ± 79.31 mg/ml, 368.11 ± 80.44 mg/ml), 差异有统计学意义 ($F=11.895, 40.424$, 均 $P=0.000$)。血清 miR-143, HMGA2 水平小血肿组与中血肿组、大血肿组比较 ($q=3.388, 6.889, 3.434, 12.511$; $P=0.047, 0.000, 0.044, 0.000$), 中血肿组与大血肿组比较 ($q=3.676, 9.133$, $P=0.028, 0.000$), 差异均有统计学意义。

2.3 不同预后 sICH 患者血清 miR-143, HMGA2 水平比较 与存活组比较, 死亡组患者血清 miR-143 水平降低 (0.30 ± 0.06 vs 0.37 ± 0.12), HMGA2 水平升高 (316.81 ± 80.03 mg/ml vs 244.57 ± 79.09 mg/ml), 差异有统计学意义 ($t=3.493, 4.781$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 sICH 患者血清 miR-143, HMGA2 水平与 NIHSS, GCS, mRS 评分的相关性分析 经 Pearson 法分析 sICH 患者血清 miR-143 水平与 NIHSS, mRS 评分呈负相关 ($r=-0.423, -0.498$, 均 $P=0.000$), 与 GCS 评分呈正相关 ($r=0.546, P < 0.05$); HMGA2 水平与 NIHSS, mRS 评分呈正相关 ($r=0.875, 0.863$, 均 $P=0.000$), 与 GCS 评分呈负相关 ($r=-0.659, P < 0.05$)。

2.5 血清 miR-143, HMGA2 水平对 sICH 预后不良的预测价值 见图 1。ROC 曲线结果显示, 血清 miR-143 预测 sICH 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.733 (0.647~0.819), 敏感度和特异度分别为 59.6%, 85.0%, 截断值为 0.354; 血清 HMGA2 预测 sICH 患者预后不良的 AUC 为 0.811 (0.733~0.889), 敏感度和特异度分别为 71.9%, 75.0%, 截断值为 281.120 mg/ml; 二者联合预测 sICH 患者预后不良的 AUC 为 0.856 (0.791~0.922), 敏感度和特异度分别为 73.0%, 87.5%。

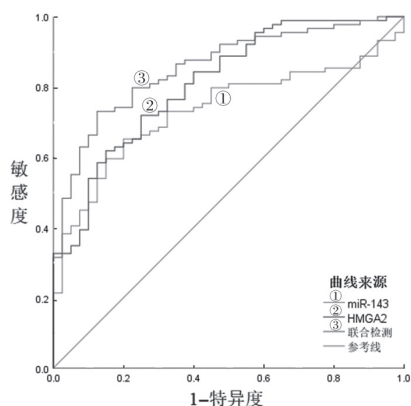


图1 ROC 曲线

表2 多因素 Logistic 回归分析影响 sICH 患者预后不良的危险因素

类别	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
NIHSS 评分	0.677	0.293	5.339	0.021	1.968	1.108 ~ 3.495
GCS 评分	0.655	0.312	4.392	0.036	1.923	1.043 ~ 3.545
mRS 评分	0.756	0.291	6.751	0.009	2.130	1.204 ~ 3.768
miR-143	0.699	0.299	5.475	0.019	2.013	1.120 ~ 3.617
HMGA2	0.846	0.288	8.626	0.003	2.330	1.325 ~ 4.097

3 讨论

sICH 大多是由于脑动脉血管压力增加、血管慢慢变弱而破裂导致,发病早期血管内皮细胞损伤、氧自由基释放,发生炎症浸润引发脑神经功能障碍和脑水肿,严重危害患者的生活质量和生命健康^[16-17]。sICH 具有较高的发生率、致残率和死亡率,近年来,随着高血压患者增加和社会人口老龄化现状,sICH 发病率也呈逐年升高的趋势^[18-19]。因此,寻找与 sICH 有关的标志物用于评估 sICH 的发生及其预后情况至关重要。

miRNA 是一种非编码小分子 RNA,其在转录水平调控靶基因中表达。大量研究表明,miRNA 在癌症、心脑血管疾病等多种疾病的发生发展过程中发挥重要的调控作用^[20-21]。王贺等^[22]研究结果表明,sICH 患者血清 miR-124 呈高表达,且其水平随出血体积的增大而升高,提示 miR-124 表达水平在一定程度上与 sICH 的发生发展有关。miR-143 作为一种 miRNA 分子,其在炎症反应、免疫性疾病、癌症、心脑血管疾病等过程中发挥的作用已得到学者们的广泛研究。以往研究显示,miR-143 与缺血性脑卒中发生发展密切相关,miR-143 通过靶向 p53 来保护血脑屏障完整性,而环状 RNA DLGAP4 通过靶向 miR-143 调节内皮间质转化,从而改善缺血性脑卒中造成的血脑屏障损害、神经功能缺损^[23]。近期有报道称,miR-143 序列上的 rs41291957 单核苷酸多态性降低了 miR-143 表达水平,上调炎症因子 Toll 样受体 2 表达水平,导致脑出血患者预后较差^[24]。本研究结果表明,sICH 患者血清 miR-143

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 sICH 患者预后不良的危险因素 见表 2。将 sICH 患者是否死亡作为因变量(存活为 0,死亡为 1),以 NIHSS 评分(连续变量)、GCS 评分(连续变量)、mRS 评分(连续变量)、miR-143 水平(> 截断值 0.354 为 0,< 截断值 0.354 为 1)和 HMGA2 水平(< 截断值 281.120 mg/ml 为 0,> 截断值 281.120 mg/ml 为 1)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 NIHSS 评分高、GCS 评分低、mRS 评分高、血清 miR-143 水平低和 HMGA2 水平高是 sICH 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。

水平低于健康者,且其水平随 sICH 患者出血体积的增大而降低,提示 miR-143 可能与 sICH 的发生发展有关。郭春宣等^[25]研究显示,血清 miR-143 是缺血性脑卒中短期转归不良的影响因素,且对转归不良有良好的预测价值。然而 miR-143 与 sICH 预后的关系尚未明确。本研究结果显示,死亡组患者血清 miR-143 水平低于存活组,且血清 miR-143 水平低是影响 sICH 患者预后不良的危险因素;提示 miR-143 低表达与 sICH 患者预后不良有关,上调 miR-143 水平可能有益于改善 sICH 患者预后情况,miR-143 可作为评估 sICH 患者预后情况的辅助指标。Pearson 相关性分析显示,sICH 患者血清 miR-143 水平与 NIHSS, mRS 评分呈负相关,与 GCS 评分呈正相关,证实血清 miR-143 水平可反映 sICH 患者病情危重程度。ROC 曲线分析显示,血清 miR-143 预测 sICH 患者预后不良的 AUC 为 0.733,提示 miR-143 对 sICH 患者预后具有良好的预测价值。

HMGA2 通常只在胚胎发育早期表达,在成人体内大多不表达或低表达,研究表明其在血管形成过程中发挥一定的作用,抑制 HMGA2 表达不仅可抑制血管内皮细胞的增殖,而且可抑制血管形成和血管内皮细胞迁移^[26]。HMGA2 还参与调控炎症反应。JIN 等^[27]研究显示,miR-26a 通过靶向 HMGA2 表达,显著抑制肿瘤坏死因子- α , 白介素-6 和白介素- β 水平,从而减轻脑出血后的继发性脑损伤。另有关脑梗死的研究显示,HMGA2 通过激活 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路,

促进脑梗死大鼠模型的脑损伤^[28]。本研究结果表明, sICH患者血清HMGA2水平高于健康者, 且其水平随sICH患者出血体积的增大而升高, 提示HMGA2可能与sICH的发生发展有关, HMGA2高表达可能通过促进炎症因子释放, 加重脑组织损伤。死亡组患者血清HMGA2水平高于存活组, 且血清HMGA2水平高是影响sICH患者预后不良的危险因素, 提示HMGA2高表达与sICH患者预后不良有关, 抑制HMGA2表达可能有益于改善sICH患者预后情况, HMGA2可作为评估sICH患者预后情况的辅助指标。经Pearson法分析显示, sICH患者血清HMGA2水平与NIHSS, mRS评分呈正相关, 与GCS评分呈负相关, 提示随病情加重HMGA2水平升高, HMGA2水平变化可反映sICH患者病情危重程度。通过ROC曲线分析显示, 血清HMGA2预测sICH患者预后不良的AUC为0.811, 提示血清HMGA2对sICH患者预后具有一定的预测价值, 而miR-143, HMGA2二者联合预测sICH患者预后不良AUC为0.856, 提示二者联合检测可提高对sICH患者预后的预测价值。

综上所述, sICH患者血清miR-143, HMGA2异常表达与患者出血体积、不良预后有关, 可作为sICH患者病情评估和预后评估的辅助指标。但本研究仍存在局限性, 如单中心、小样本, 所得结果不足以代表该类疾病所有患者情况, 但本研究确切发现血清miR-143, HMGA2在sICH发生发展中扮演重要角色, 二者参与该病的具体调控机制值得今后深入研究。

参考文献:

- [1] DULOQUIN G, GRABER M, BAPTISTE L, et al. Acute management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Rev Med Interne, 2022, 43(5):293-300.
- [2] 苏龙, 车海江, 林涛, 等. 脑出血患者血清神经丝轻链水平与病情程度及早期预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4):101-105.
SU Long, CHE Haijiang, LIN Tao, et al. Correlation of serum neurofilament light chain and severity and early prognosis in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4):101-105.
- [3] GUO Xin, ZHONG Rui, HAN Yujuan, et al. Incidence and relevant factors for seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis[J]. Seizure, 2022, 101:30-38.
- [4] 陈欣, 周丽华, 郭媛博, 等. 急性自发性脑出血患者血清指标与脑水肿体积及预后相关性研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(4): 294-297, 300.
CHEN Xin, ZHOU Lihua, GUO Yuanbo, et al. Correlation between serum indexes and cerebral edema volume and prognosis in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Trauma and Critical Care Medicine, 2020, 8(4): 294-297, 300.
- [5] MÜLLER M, TAPIA-PEREZ J H, YILDIZ C, et al. Alterations in inflammatory markers and clinical outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage - preliminary results [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8):104861.
- [6] 栗春梅, 俞晓飞. 高迁移率族蛋白 B1 在脑出血炎症损伤和修复中的作用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(13): 2075-2078.
LI Chunmei, YU Xiaofei. Research progress on the role of high mobility group protein B1 in inflammatory injury and repair of intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2020, 18(13): 2075-2078.
- [7] SILENO S, BEJI S, D'AGOSTINO M, et al. MicroRNAs involved in psoriasis and cardiovascular diseases[J]. Vasc Biol, 2021, 33(1):R49-R68.
- [8] IWUCHUKWU I, NGUYEN D, BEAVERS M, et al. MicroRNA regulatory network as biomarkers of late seizure in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(5):2346-2357.
- [9] SUN J D, LI X M, LIU J L, et al. Effects of miR-150-5p on cerebral infarction rats by regulating the Wnt signaling pathway via p53 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7):3882-3891.
- [10] GAO Ge, ZHANG Yang, YU Jian, et al. Long non-coding RNA MALAT1/microRNA-143/VEGFA signal axis modulates vascular endothelial injury-induced intracranial aneurysm [J]. Nanoscale Res Lett, 2020, 15(1): 139.
- [11] 喇慧, 权丽丽, 张玉琼. 血清高迁移率族蛋白 A2、糖类抗原 125、人附睾蛋白 4 在卵巢上皮癌中的表达及诊断价值分析 [J]. 癌症进展, 2021, 19(18): 1871-1873, 1881.
LA Hui, QUAN Lili, ZHANG Yuqiong. Expression and diagnostic value of high mobility group A2, carbohydrate antigen 125, and human epididymal protein 4 in ovarian epithelial carcinoma [J]. Oncology Progress, 2021, 19(18):1871-1873, 1881.
- [12] HEMPHILL J C III, GREENBERG S M, ANDERSON C S, 等. 自发性脑出血诊疗指南 - 美国心脏协会 / 美国卒中协会的健康职业者指南 [J]. 文婉玲, 于瀛, 黄清海, 等译. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(9):490-504.
HEMPHILL J C III, GREENBERG S M, ANDERSON C S, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: American Heart Association/American Stroke Association guidelines for health professionals[J]. WEN Wanling, YU Ying, HUANG Qinghai, et al trans. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2015, 12(9):490-504.
- [13] SABER H, SAVER J L. Distributional validity and prognostic power of the National Institutes of Health Stroke Scale in US administrative claims data [J]. JAMA Neurol, 2020, 77(5):606-612.
- [14] CHIU A H, HINCE D A, MCAULIFFE W. Glasgow coma scale on presentation predicts outcome in endovascular treatment for acute posterior large-vessel occlusion [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(4):645-649.

- [15] ASKEW R L, CARMEN P T, SANGHA R, et al. Trade-offs in quality-of-life assessment between the modified Rankin Scale and Neuro-Qol measures - sciencedirect[J]. Value in Health, 2020, 23(10):1366-1372.
- [16] KEARNS K N, IRONSIDE N, PARK M S, et al. Neuroprotective therapies for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurocritical Care, 2021, 35(3):862-886.
- [17] 郑瑞娟, 张耀龙, 吴立爱, 等. 成人自发性脑出血患者临床预后不良危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(8):916-917, 920.
- ZHENG Ruijuan, ZHANG Yaolong, WU Liai, et al. Analysis of risk factors for poor clinical prognosis in adult patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2021, 49(8):916-917, 920.
- [18] YAMAMOTO S, KOH M, MATSUMURA K, et al. Impact of low ambient temperature on the occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage-analysis of population-based stroke registry in toyama, Japan [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(1):106156.
- [19] KUOHN L R, LEASURE A C, ACOSTA J N, et al. Cause of death in spontaneous intracerebral hemorrhage survivors multistate longitudinal study[J]. Neurology, 2020, 95(20): e2736-e2745.
- [20] PASEBAN M, MARJANEH R M, BANACH M, et al. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(5):249-254.
- [21] PAN Guangtao, LIU Yuhan, SHANG Luorui, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(3):199-217.
- [22] 王贺, 赵长福. miRNA-124 在自发性脑出血患者血清中表达及其临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4729-4731.
- WANG He, ZHAO Changfu. Expression of miRNA-124 in serum of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(22):4729-4731.
- [23] BAI Ying, ZHANG Yuan, HAN Bing, et al. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity[J]. The Journal of Neuroscience, 2018, 38(1):32-50.
- [24] YANG Xiaobo, GUO Zongduo, CAO Fang, et al. Rs41291957 polymorphism in the promoter region of microRNA 143 serves as a prognostic biomarker for patients with intracranial hemorrhage[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4):295.
- [25] 郭春宣, 钟纯正, 李琦, 等. 循环 miR-143 和 miR-182 预测急性缺血性卒中患者转归的价值 [J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(3):184-188.
- GUO Chunxuan, ZHONG Chunzheng, LI Qi, et al. Predictive value of circulating miR-143 and miR-182 for the outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2021, 29(3):184-188.
- [26] LI Yinuo, QIANG Wenan, GRIFFIN B B, et al. HMGA2-mediated tumorigenesis through angiogenesis in leiomyoma [J]. Fertil Steril, 2020, 114(5):1085-1096.
- [27] JIN Jun, ZHOU Feng, ZHU Jie, et al. MiR-26a inhibits the inflammatory response of microglia by targeting HMGA2 in intracerebral hemorrhage [J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520929615.
- [28] HUANG Shaoyue, HONG Zhen, ZHANG Leguo, et al. HMGA2 promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022(1): 1376959.
- 收稿日期: 2022-09-02
修回日期: 2022-11-12

(上接第68页)

- LIU Wenguo, CHEN Shilei, WAN Zhijia, et al. Analysis on correlation between serum miRNA-663 level and biochemical markers of RAAS in patients with essential hypertension[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(19): 2899-2901, 2905.
- [19] 周文倩, 林琳, 王啟华, 等. MiR-663a 在炎症和肿瘤中的表达及作用机制 [J]. 生命的化学, 2020, 40(11): 2000-2005.
- ZHOU Wenqian, LIN Lin, WANG Qihua, et al. Advances in the research of the expression and mechanism of miRNA-663a in inflammation and cancer[J]. Chemistry of Life, 2020, 40(11): 2000-2005.
- [20] KUMAR S, KIM C W, SIMMONS R D, et al. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2014, 34(10): 2206-2216.
- [21] 郭靛, 赵鑫, 强雪芹. 不同血压分级原发性高血压患者血清 CysC 和 CTRP9 水平的表达及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(19): 2078-2081.
- GUO Liang, ZHAO Xin, QIANG Xueqin. Expression and clinical significance of serum Cys C and CTRP9 levels in patients with essential hypertension with different blood pressure grades[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2019, 18(19): 2078-2081.
- [22] LIU Longhua, SHI Zunhan, JI Xiaohui, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, 79(5): 272.
- [23] 秦霄玥. 原发性高血压患者血浆 CTRP9 水平与早期肾损害的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- QIN Xiaoyue. Correlation of CTRP9 and early renal damage in patients with essential hypertension[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- 收稿日期: 2022-07-21
修回日期: 2023-02-04