

脑小血管病患者血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 表达水平与脑白质病变程度的相关性分析

张晓璇, 魏依兰, 于宁, 韩玥莹, 姚雪, 刘瑶, 窦志杰

(承德医学院附属医院神经内科, 河北承德 067000)

摘要: 目的 探究脑小血管病 (CSVD) 患者血清长链非编码 RNA (lncRNA) 脑缺血相关因子 (BIRF)、1 号染色体上的局部扩增 lncRNA (lncRNA FAL1) 表达与脑白质病变 (WML) 程度的相关性分析。方法 选取承德医学院附属医院 2021 年 6 月~2023 年 6 月收治的 102 例 CSVD 患者, 根据 WML 诊断标准将 CSVD 患者分为 WML 组 ($n=72$) 和非 WML 组 ($n=30$)。并根据 Fazekas 评分进一步将 WML 组分为轻度 WML 组 ($n=24$)、中度 WML 组 ($n=36$) 和重度 WML 组 ($n=12$)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测血清中 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平; 采用 Pearson 相关分析血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平对 CSVD 患者发生重度 WML 的诊断价值。结果 WML 组患者年龄 (70.50 ± 5.86 岁)、高血压史 (有/无: 43/29 例)、糖尿病史 (有/无: 45/27 例)、IL-33 (68.35 ± 6.80 pg/ml), IL-18 (97.78 ± 9.65 ng/L)、泛素羧基末端水解酶 L1 (UCH-L1) (0.29 ± 0.10 μ g/L), lncRNA BIRF 水平 (2.45 ± 0.30) 显著高于非 WML 组 (67.10 ± 5.76 岁, 11/19 例, 9/21 例, 62.48 ± 6.13 pg/ml, 92.56 ± 9.37 ng/L, 0.24 ± 0.06 μ g/L, 1.02 ± 0.11), 血清 lncRNA FAL1 表达 (0.52 ± 0.10) 显著低于非 WML 组 (1.04 ± 0.15), 差异具有统计学意义 ($t=2.683, 4.518, 8.978, 4.085, 2.510, 2.550, 25.346, 20.500$, 均 $P < 0.05$)。轻度 WML 组、中度 WML 组、重度 WML 组 CSVD 患者血清 lncRNA BIRF 水平 ($2.23 \pm 0.23, 2.47 \pm 0.31, 2.82 \pm 0.42$) 依次升高, 血清 lncRNA FAL1 水平 ($0.60 \pm 0.15, 0.51 \pm 0.09, 0.40 \pm 0.04$) 依次降低, 差异具有统计学意义 ($F=14.913, 13.899$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析, WML 组患者血清 lncRNA BIRF 与 lncRNA FAL1 水平呈负相关 ($r=-0.603, P < 0.001$); WML 患者血清 lncRNA BIRF 与 Fazekas 评分呈正相关 ($r=0.483, P < 0.001$), 血清 lncRNA FAL1 与 Fazekas 评分呈负相关 ($r=-0.507, P < 0.001$)。血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平单独及二者联合诊断 CSVD 患者发生重度 WML 的 AUC (95%CI) 分别为 0.756 (0.641 ~ 0.850), 0.839 (0.733 ~ 0.915) 和 0.892 (0.796 ~ 0.953), 二者联合检测优于血清 lncRNA BIRF 单独检测 ($Z=2.111, P=0.035$)。结论 CSVD 伴 WML 患者血清 lncRNA BIRF 水平显著升高, lncRNA FAL1 水平显著降低, 均与 CSVD 患者 WML 程度相关。

关键词: 脑小血管病; 长链非编码 RNA 脑缺血相关因子; 1 号染色体上的局部扩增 lncRNA; 脑白质病变

中图分类号: R743.9; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 06-102-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.017

Correlation Analysis between Serum lncRNA BIRF and lncRNA FAL1 Levels Expression and Degree of White Matter Lesions in Patients with Cerebral Small Vessel Disease

ZHANG Xiaoxuan, WEI Yilan, YU Ning, HAN Yueying, YAO Xue, LIU Yao, DOU Zhijie (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression of long non-coding RNA (lncRNA) brain ischemia-related factor (BIRF) and focally amplified lncRNA on chromosome 1 (lncRNA FAL1) in serum and the degree of white matter lesions (WML) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** From June 2021 to June 2023, 102 CSVD patients admitted to Affiliated Hospital of Chengde Medical University were collected, and these patients were grouped into WML group ($n=72$) and non WML group ($n=30$) based on WML diagnostic criteria. According to the Fazekas score, the WML group was further grouped into mild WML group ($n=24$), moderate WML group ($n=36$) and severe WML group ($n=12$). Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was applied to detect the levels of lncRNA BIRF and lncRNA FAL1 in serum. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum lncRNA BIRF and lncRNA FAL1 levels. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum lncRNA BIRF

基金项目: 承德市应用技术研究与开发暨可持续发展议程创新示范区专项科技计划项目 (202205B075)。

作者简介: 张晓璇 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 缺血性脑血管病, E-mail: zhangxiao_197911@163.com。

and lncRNA FAL1 levels for severe WML in CSVD patients. **Results** The age (70.50 ± 5.86 years), history of hypertension (Yes/No, 43/29), history of diabetes (Yes/No, 45/27), IL-33 (68.35 ± 6.80 pg/ml), IL-18 (97.78 ± 9.65 ng/L), ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1 (UCH-L1) (0.29 ± 0.10 μ g/L) and lncRNA BIRF level (2.45 ± 0.30) of patients in the WML group were higher than those in the non WML group (67.10 ± 5.76 years, 11/19, 9/21, 62.48 ± 6.13 pg/ml, 92.56 ± 9.37 ng/L, 0.24 ± 0.06 μ g/L, 1.02 ± 0.11), while the expression of serum lncRNA FAL1 (0.52 ± 0.10) was lower than that in the non WML group (1.04 ± 0.15), with significant differences ($t=2.683, 4.518, 8.978, 4.085, 2.510, 2.550, 25.346, 20.500$, all $P<0.05$). The serum lncRNA BIRF levels of CSVD patients in the mild, moderate and severe WML groups ($2.23 \pm 0.23, 2.47 \pm 0.31, 2.82 \pm 0.42$) were increased sequentially, while the expression of serum lncRNA FAL1 ($0.60 \pm 0.15, 0.51 \pm 0.09, 0.40 \pm 0.04$) was decreased sequentially, with significant differences ($F=14.913, 13.899$, all $P<0.05$). Pearson correlation analysis, the serum levels of lncRNA BIRF and lncRNA FAL1 in patients with WML were negatively correlated ($r=-0.603, P<0.001$), serum lncRNA BIRF was positively correlated with Fazekas score in WML patients ($r=0.483, P<0.001$), but serum lncRNA FAL1 was negatively correlated with Fazekas score ($r=-0.507, P<0.001$). The AUCs of serum lncRNA BIRF and lncRNA FAL1 levels alone and both combination for predicting severe WML in CSVD patients were 0.756 (0.641 ~ 0.850), 0.839 (0.733 ~ 0.915) and 0.892 (0.796 ~ 0.953), respectively, and the combination of the two was superior to the detection of serum lncRNA BIRF alone ($Z=2.111, P=0.035$). **Conclusion** The serum lncRNA BIRF level is increased and lncRNA FAL1 is reduced in patients with CSVD and WML, and both are related to the degree of WML in CSVD patients.

Keywords: cerebral small vessel disease; long non-coding RNA brain ischemia-related factor; focally amplified lncRNA on chromosome 1; white matter lesions

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是由于各种因素影响脑小动脉、微动脉、毛细血管等一系列直径为 $100 \sim 400 \mu\text{m}$ 的小血管所导致的临床病理综合征^[1-3]。其中, 脑白质病变 (white matter lesions, WML) 是 CSVD 的主要临床类型, 患者表现为脑白质区域大小不等的异常信号, 并出现认知功能障碍、情绪与行动异常、排尿障碍等症状^[4-5]。CSVD 患者出现 WML 的病理机制较为复杂, 寻找能及时评估 CSVD 患者发生 WML 及病情严重程度的标志物已成为临床研究的重点之一。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与多种神经系统疾病密切相关^[6]。lncRNA 脑缺血相关因子 (brain ischemia-related factor, BIRF) 是新发现的一种 lncRNA, LI 等^[7]发现 lncRNA BIRF 与脑缺血耐受密切相关, 且在脑缺血预处理中被上调, 能促进脑缺血耐受的诱导。1 号染色体上的局部扩增 lncRNA (focally amplified lncRNA on chromosome 1, lncRNA FAL1) 是 lncRNA 的一种, 研究表明其在人类原代脑微血管内皮细胞中, 于氧-葡萄糖剥夺和复氧的刺激下表达水平显著降低, 其过表达能够改善氧化应激反应^[8]。然而目前 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 对 CSVD 患者 WML 严重程度的影响还尚未明确。因此, 本研究通过实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测 CSVD 患者血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平, 分析二者表达与 CSVD 患者 WML 病情程度的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取承德医学院附属医院神经内科 2021 年 6 月 ~ 2023 年 6 月收治的 102 例 CSVD 患者, 其中男性 56 例, 女性 46 例, 年龄 $58 \sim 83$ 岁。根据 WML 诊断标准^[9], 将 CSVD 患者分为 WML 组 ($n=72$) 和非 WML 组 ($n=30$), 见表 1。与非 WML 组相比, WML 组男女比例、BMI, 吸烟史、饮酒史比例差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 与非 WML 组相比, WML 组年龄、高血压史、糖尿病史比例显著增加, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。其中 WML 组根据 Fazekas 评分^[10]进一步分为轻度 WML 组 ($n=24$)、中度 WML 组 ($n=36$) 和重度 WML 组 ($n=12$)。

纳入标准: ①患者符合 2021 年发布的《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》^[11]中 CSVD 的诊断标准; ②患者接受头颅核磁共振检查、颈动脉超声和血清检查; ③病历资料完整; ④患者及其家属知情并同意。排除标准: ①其他非 CSVD 导致的 WML 如 CO 中毒、脑炎、代谢性疾病、肿瘤等; ②心源性或大动脉性脑梗死; ③并发血液系统疾病、严重心肝肾等功能障碍者; ④并发帕金森、癫痫等神经系统疾病; ⑤急性缺血性脑卒中、脑出血或蛛网膜下腔出血者; ⑥并发冠状动脉硬化、心力衰竭等心脏疾病。

1.2 仪器与试剂 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒 (大连宝生物科技有限公司); RT-qPCR 检测试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司); RT-qPCR 仪 (TL988, 西安天隆科技有限公司)。

表1 非WML组和WML组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

类别	非WML组 (n=30)	WML组 (n=72)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	67.10 ± 5.76	70.50 ± 5.86	2.683	0.009
性别 (男/女)	18/12	38/34	0.446	0.504
BMI (kg/m ²)	25.65 ± 2.88	25.31 ± 2.94	0.535	0.594
吸烟史 (有/无)	19/11	57/15	2.795	0.095
饮酒史 (有/无)	20/10	60/12	3.477	0.062
糖尿病史 (有/无)	9/21	45/27	8.978	0.003
高血压史 (有/无)	11/19	43/29	4.518	0.034

1.3 方法

1.3.1 一般基线资料的收集: 收集所有研究对象的一般资料, 如年龄、男女比例、体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、白介素 (interleukin, IL)-33, IL-18, 泛素羧基末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxy terminal hydrolases L1, UCH-L1) 等。

1.3.2 磁共振检查: 所有 CSVD 患者均行头颅磁共振检查, 包括: T2 加权、T1 加权、液体抑制反转恢复成像和弥散加权成像。由于病变部位的不同, WML 分为脑室旁高信号 (paraventricular ventricle hyperintensities, PVH) 和深部脑白质高信号 (deep white matter hyperintensities, DWMH)。由两名经专业培训的内科医师根据 Fazekas 评分量表对 WML 的严重程度进行评估, 评分标准参考文献 [10], 两种病变类型的评分之和为 WML 总分。轻度 WML 为 1 ~ 2 分, 中度 WML 为 3 ~ 4 分, 重度 WML 为 > 4 分。

1.3.3 血清样本采集: 所有 CSVD 患者入院次日晨起空腹抽取肘静脉血 4 ml, 置于离心管中, 静置 15 min 后 4℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min, 收集上层血清并分装, 置于 -80℃ 保存, 待测。

1.3.4 RT-qPCR 法检测血清中 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平: 按 RNA 提取试剂盒说明书提取 RNA, 后经反转录试剂盒反转录为 cDNA, 接着对 cDNA 进行扩增。反应条件如下: 预变性 94℃ 15min → 变性 94℃ 30s → 退火 55℃ 30s → 延伸 72℃ 30s, 循环 40 次。引物序列见表 2。以 GAPDH 为内参, 使用 2^{-ΔΔCt} 方法计算 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平。

表2 RT-qPCR 引物序列

基因		引物序列
lncRNA BIRF	F	5'-CTGAGATCTTAAGAGC-3'
	R	5'-ACACGCCATACGATCG-3'
lncRNA FAL1	F	5'-TCCGACTCTCACGGCGTATG-3'
	R	5'-GATACACCAGCTAGAGCACAC-3'
GAPDH	F	5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'
	R	5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'

1.4 统计学分析 本实验所有数据采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较行单因素方差分析, 进一步两两比较行 LSD-*t* 检验; 计数资料以 *n* 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平的相关性。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平对 CSVD 患者发生重度 WML 的诊断价值, 联合诊断与单因子诊断的曲线下面积 (AUC) 比较采用 *Z* 检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非 WML 组与 WML 组的实验指标比较 见表 3。与非 WML 组相比, WML 组 FBG, hs-CRP, TC, TG, LDL-C, HDL-C 水平差异无统计学意义 (均 *P* > 0.05); IL-33, IL-18, UCH-L1 水平增加, 差异具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。

2.2 非 WML 组与 WML 组血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平的比较 与非 WML 组相比, WML 组患者血清 lncRNA BIRF 表达 (2.45 ± 0.30 vs 1.02 ± 0.11) 显著升高, 血清 lncRNA FAL1 表达 (0.52 ± 0.10 vs 1.04 ± 0.15) 显著降低, 差异具有统计学意义 (*t* = 25.346, 20.500, 均 *P* < 0.001)。

表3 非WML组与WML组的实验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	非WML组 (n=30)	WML组 (n=72)	t	P
FBG (mmol/L)	7.42 ± 1.65	7.57 ± 1.52	0.443	0.659
hs-CRP (mg/L)	2.47 ± 0.86	2.59 ± 0.69	0.743	0.459
TC (mmol/L)	4.75 ± 1.22	4.88 ± 1.36	0.453	0.652
TG (mmol/L)	1.40 ± 0.45	1.53 ± 0.39	1.465	0.146
LDL-C (mmol/L)	2.83 ± 0.40	2.97 ± 0.47	1.429	0.156
HDL-C (mmol/L)	1.20 ± 0.26	1.26 ± 0.30	0.955	0.342
IL-33 (pg/ml)	62.48 ± 6.13	68.35 ± 6.80	4.085	< 0.001
IL-18 (ng/L)	92.56 ± 9.37	97.78 ± 9.65	2.510	0.014
UCH-L1 (μg/L)	0.24 ± 0.06	0.29 ± 0.10	2.550	0.012

2.3 WML各亚组间血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平比较 见表4。与轻度WML组相比,中度WML组、重度WML组CSVD患者血清 lncRNA BIRF水平显著升高,血清 lncRNA FAL1表达显著降低,差异具有统计学意义 ($t=4.190, 7.677; 4.434, 7.344$ 均 $P < 0.05$)。与中度WML组相比,重度WML组CSVD患者血清 lncRNA BIRF水平显著升高 ($t=4.830, P < 0.05$),血清 lncRNA FAL1表达显著降低,差异具有统计学意义 ($t=4.285, P < 0.05$)。

表5 血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平对 CSVD 患者发生重度 WML 的诊断价值

项目	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
lncRNA BIRF	0.756	0.641 ~ 0.850	2.64	75.00	75.00	0.500
lncRNA FAL1	0.839	0.733 ~ 0.915	0.58	66.67	91.67	0.583
二者联合	0.892	0.796 ~ 0.953		86.33	73.67	0.600

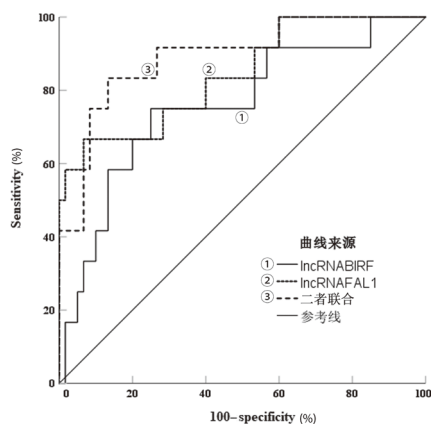


图1 血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平诊断 CSVD 患者发生重度 WML 的 ROC 曲线

3 讨论

表4 WML 各亚组间血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	WEL 组			F	P
	轻度 (n=24)	中度 (n=36)	重度 (n=12)		
lncRNA BIRF	2.23 ± 0.23	2.47 ± 0.31	2.82 ± 0.42	14.913	0.010
lncRNA FAL1	0.60 ± 0.15	0.51 ± 0.09	0.40 ± 0.04	13.899	< 0.001

2.4 WML 组患者血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平及与 Fazekas 评分的相关性 WML 组患者血清 lncRNA BIRF 与 lncRNA FAL1 水平呈负相关 ($r = -0.603, P < 0.001$); WML 患者血清 lncRNA BIRF 与 Fazekas 评分呈正相关 ($r = 0.483, P < 0.001$); 血清 lncRNA FAL1 与 Fazekas 评分呈负相关 ($r = -0.507, P < 0.001$)。

2.5 血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 水平对 CSVD 患者发生重度 WML 的诊断价值 见表5, 图1。采用 ROC 曲线分析血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 表达对 CSVD 患者发生重度 WML 的诊断价值。血清 lncRNA BIRF, lncRNA FAL1 表达单独及二者联合诊断 CSVD 患者发生重度 WML 的 AUC(95%CI) 分别为 0.756 (0.641~0.850), 0.839 (0.733~0.915) 和 0.892 (0.796~0.953), 二者联合优于血清 lncRNA BIRF 单独检测, 差异具有统计学意义 ($Z = 2.111, P = 0.035$), 而与 lncRNA FAL1 水平单独检测差异无统计学意义 ($Z = 0.871, P = 0.384$)。

CSVD 是脑小动脉、毛细血管、小静脉等出现一系列病理学变化而引起的临床综合征, 其中大多数 CSVD 患者将出现 WML 的影像学表现^[12]。其中, 人脑白质中存在着大量的神经纤维轴突, 当大脑发生缺氧、缺血或其他病理学刺激后会出现轴突周围髓鞘脱失, 这是 WML 产生的原因^[13-14]。CSVD 起病隐匿, 早期症状不明显, 容易被人们忽视, 若不及时进行干预, 随着病情的进展, 患者可能逐步出现情感障碍、步态异常、排尿障碍等表现^[15]。WML 是 CSVD 的早期病变, 且随着 CSVD 的发展逐渐加重, 是脑卒中、认知障碍、痴呆和死亡的重要因素之一^[16]。WML 涉及的病理机制较为复杂, 且尚未明确, 因此寻找能及时评估 CSVD 患者 WML 程度的标志物有利于临床 CSVD 的治疗。IL-33, IL-18, UCH-L1 是影响 CSVD 患者病程进展的

关键指标分子,其水平升高能够反映CSVD的病情加重,促进病情进展^[17-18]。本研究对研究对象的一般资料进行收集和比较发现,与非WML组相比,WML组CSVD患者的年龄、高血压史、糖尿病史、IL-33,IL-18,UCH-L1水平显著增加,这说明WML与年龄、高血压、糖尿病、炎症因子IL-33,IL-18和UCH-L1水平有关,CSVD可能涉及炎症反应的发生;且年龄越大,越易发生WML。

lncRNA是一系列无编码蛋白质能力的RNA分子,在大脑中高度表达,与多种疾病如神经系统疾病密切相关^[19-21]。研究发现,lncRNA BIRF在脑缺血耐受过程中表达异常,且在脑缺血预处理中被上调,能促进脑缺血耐受的诱导^[7]。目前关于lncRNA BIRF在脑部疾病中的研究还较少,本研究发现与非WML组相比,WML组CSVD患者血清lncRNA BIRF水平显著升高,这与LI等^[7]研究的结果相一致。且对疾病的严重程度进一步研究发现轻度、中度和重度WML组CSVD患者血清lncRNA BIRF水平逐步升高。说明lncRNA BIRF可能参与了CSVD患者WML的发生发展,对WML进展具有促进作用,其水平升高能反映CSVD患者出现WML的可能性增加,且WML程度随着lncRNA BIRF水平升高而严重。

lncRNA FAL1是新发现的一种lncRNA,目前人们发现其在心血管疾病、脑部类型疾病中均有重要的调节作用。GAO等^[8]研究发现lncRNA FAL1在人类原代脑微血管内皮细胞氧-葡萄糖剥夺和复氧的刺激下表达水平显著降低,其过表达能够改善氧化应激反应。而关于其在脑部疾病中的研究还较少。本研究发现,与非WML组相比,WML组CSVD患者血清lncRNA FAL1水平显著降低,这与GAO等^[8]的研究结论相吻合。且随着病情的加重,轻度、中度和重度WML组CSVD患者血清lncRNA FAL1水平逐步降低。这些结果说明lncRNA FAL1与CSVD患者发生WML有密切关系,且水平降低提示WML的病情严重。

为了探究lncRNA BIRF,lncRNA FAL1与CSVD患者发生WML的相关性,Pearson法分析发现,WML组患者血清lncRNA BIRF与lncRNA FAL1水平呈负相关;血清lncRNA BIRF与Fazekas评分呈正相关;血清lncRNA FAL1与Fazekas评分呈负相关。根据本研究结果推测lncRNA BIRF,lncRNA FAL1可能共同影响CSVD患者的WML过程。本研究ROC曲线分析显示,血清lncRNA BIRF,lncRNA FAL1二者联合诊断优于血清lncRNA BIRF单独诊断CSVD患者发生重度WML。这说明lncRNA BIRF,lncRNA FAL1对CSVD患者发生重度WML的诊断

具有一定价值。

综上所述,CSVD伴WML患者血清lncRNA BIRF水平显著升高,血清lncRNA FAL1表达显著降低,均与CSVD患者WML程度相关。然而,本研究还存在不足之处,lncRNA BIRF,lncRNA FAL1水平对CSVD的病情进展和WML发生的影响机制还尚未明确,需进一步设计实验进行研究。

参考文献:

- [1] SANDSMARK D K, BASHIR A, WELLINGTON C L, et al. Cerebral microvascular injury: a potentially treatable endophenotype of traumatic brain injury-induced neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2019, 103(3): 367-379.
- [2] REGENHARDT R W, DAS A S, OHTOMO R, et al. Pathophysiology of lacunar stroke: history's mysteries and modern interpretations[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(8): 2079-2097.
- [3] 赵继来,胡玲玲,刘勇,等.脑小血管病中脑白质病变严重程度的影响因素及其与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2022, 32(2): 217-221.
- [4] ZHAO Jilai, HU Lingling, LIU Yong, et al. Influencing factors of the severity of white matter lesions and their correlation with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Chinese Journal of Hemorheology*, 2022, 32(2): 217-221.
- [5] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [6] MARKUS H S, DE LEEUW F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. *International Journal of Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [7] 李岳勇,蒙兰青,黄清,等.急性脑梗死发生过程中lncRNA TALNEC2的作用与机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(3): 366-373.
- [8] LI Yueyong, MENG Lanqing, HUANG Qing, et al. The role and mechanism of lncRNA TALNEC2 in the occurrence of acute cerebral infarction[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2022, 57(3): 366-373.
- [9] LI Shichao, ZHANG Lingyan, LIN Jiajie, et al. LncRNA BIRF promotes brain ischemic tolerance induced by cerebral ischemic preconditioning through upregulating GLT-1 via sponging miR-330-5p[J]. *Molecular Neurobiology*, 2022, 59(7): 3996-4014.
- [10] GAO Mingqing, FU Jieting, WANG Yanqiang. The lncRNA FAL1 protects against hypoxia-reoxygenation-induced brain endothelial damages through regulating PAK1[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2020, 52(1): 17-25.
- [11] LITAK J, MAZUREK M, KULESZA B, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(24): 9729.
- [12] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, et al. Mr signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *American Journal of Roentgenology*, 1987, 149(2): 351-356.

- [11] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组, 胡文立, 黄勇华, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
Cerebral Small Vessel Disease Professional Committee, Consensus Writing Group, Chinese Research Hospital Association, HU Wenli, HUANG Yonghua, et al. Chinese consensus on diagnosis and therapy of cerebral small vessel disease 2021[J]. Chinese Journal of Stroke, 2021, 16(7): 716-726.
- [12] 冯雅晴, 任伯, 马原源, 等. 血清同型半胱氨酸及颈动脉斑块 Crouse 积分与老年脑小血管病患者脑白质病变的相关性 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(6): 580-583.
FENG Yaqing, REN Bai, MA Yuanyuan, et al. Correlation of serum homocysteine and carotid plaque Crouse score with cerebral white matter lesions in elderly patients with CSVD[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart, Brain and Vessel Diseases, 2023, 25(6): 580-583.
- [13] RASTOGI A, WEISSERT R, BHASKAR S M M. Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease[J]. European Journal of Neuroscience, 2021, 54(4): 5531-5559.
- [14] 李璐, 张颖, 张春丽, 等. 脑小血管病患者外周血 Hcy, VILIP-1 和 UA 水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 173-178.
LI Lu, ZHANG Ying, ZHANG Chunli, et al. Analysis of the correlation between peripheral blood Hcy, VILIP-1, UA and the severity of patients with cerebral small vessel disease and cognitive impairment[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 173-178.
- [15] ZANON ZOTIN M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. Current Opinion in Neurology, 2021, 34(2): 246-257.
- [16] 丁联斌, 沈滔, 毛蕾, 等. 脑小血管病患者脑白质病变与血压昼夜节律的相关性研究 [J]. 吉林医学, 2021, 42(2): 317-319.
DING Lianbin, SHEN Tao, MAO Lei, et al. Relationship between circadian rhythm of blood pressure and cerebral white matter lesions in patients with cerebral small vessel disease[J]. Jilin Medical Journal, 2021, 42(2): 317-319.
- [17] ERENLER A K, BAYDIN A. Interleukin-33 (IL-33) as a diagnostic and prognostic factor in traumatic brain injury[J]. Emergency Medicine International, 2020, 2020: 1832345.
- [18] KORLEY F K, JAIN S, SUN Xiaoying, et al. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study[J]. Lancet Neurology, 2022, 21(9): 803-813.
- [19] ANG C E, TREVINO A E, CHANG H Y. Diverse lncRNA mechanisms in brain development and disease[J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2020, 65: 42-46.
- [20] MISHRA P, KUMAR S. Association of lncRNA with regulatory molecular factors in brain and their role in the pathophysiology of schizophrenia[J]. Metabolic Brain Disease, 2021, 36(5): 849-858.
- [21] 来旭, 范亚楠, 余召师. 下调 lncRNA FAL1 对甲状腺癌 TPC-1 细胞功能的影响及其机制 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 677-682.
LAI Xu, FAN Ya'nan, YU Zhaoshi. Effects of down-regulating lncRNA FAL1 on the function of thyroid cancer TPC-1 cells and its mechanism [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(4): 677-682.
- 收稿日期: 2023-11-21
修回日期: 2024-04-10

(上接第 101 页)

- [13] LU Yibo, FANG Qing, QI Ming, et al. Copy number variation-associated lncRNAs may contribute to the etiologies of congenital heart disease[J]. Communications Biology, 2023, 6(1): 189.
- [14] NICOLÒ S, ANTONELLI A, TANTURLI M, et al. Bacterial species from vaginal microbiota differently affect the production of the E6 and E7 oncoproteins and of p53 and p-Rb oncosuppressors in HPV16-Infected cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(8): 7173.
- [15] HAYASHI K, HOROIWA S, MORI K, et al. Role of CRP2-MRTF interaction in functions of myofibroblasts[J]. Cell Structure and Function, 2023, 48(1): 83-98.
- [16] FERNANDEZ A I, GENG Xue, CHALDEKAS K, et al. The orphan nuclear receptor estrogen-related receptor beta (ERR β) in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2020, 179(3): 585-604.
- [17] LI Qinshu, ZHENG Pengsheng. ESRRB inhibits the TGF β signaling pathway to drive cell proliferation in cervical cancer [J]. Cancer Research, 2023, 83(18): 3095-3114.
- [18] HU Zuchao, CHEN Zhen, JIANG Wei, et al. Long noncoding RNA ACTA2-AS1 inhibits cell growth and facilitates apoptosis in gastric cancer by binding with miR-6720-5p to regulate ESRRB[J]. Biochemical Genetics, 2023, 61(6): 2672-2690.
- [19] RYSZAWY D, PUDELEK M, KOCHANOWSKI P, et al. High bisphenol A concentrations augment the invasiveness of tumor cells through Snail-1/Cx43/ERR γ -dependent epithelial-mesenchymal transition [J]. Toxicology in Vitro, 2020, 62: 104676.
- [20] GALLAGHER K M, RODERICK J E, TAN Shihao, et al. ESRRB regulates glucocorticoid gene expression in mice and patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Advances, 2020, 4(13): 3154-3168.
收稿日期: 2024-04-01
修回日期: 2024-05-23