

# 创伤性脑损伤患者血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 水平表达及与认知功能的关系研究

耿保伟, 彭古涛, 汪 峰, 刘思江, 杨 帆, 汤厅均 (重庆大学附属涪陵医院神经外科, 重庆 408000)

**摘要:** **目的** 探讨创伤性脑损伤 (TBI) 患者血清长链非编码 RNA (LncRNA) HOX 基因座转录本反义 RNA (HOTAIR) 和同源异形盒基因 A11 反义 RNA (LncRNA HOXA11-AS) 水平及其与认知功能的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月 ~ 2023 年 12 月重庆大学附属涪陵医院收治的 106 例 TBI 患者为 TBI 组, 根据其是否发生认知功能障碍分为认知障碍组 ( $n=44$ ) 和无认知障碍组 ( $n=62$ ); 另选取同期该院 78 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 水平; Spearman 及 Pearson 法分析 TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 水平与认知功能和炎症因子的相关性; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 对 TBI 患者发生认知功能障碍的预测价值; Logistic 回归分析血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平对 TBI 后认知障碍的影响。**结果** 与对照组相比, TBI 组血清 LncRNA HOTAIR ( $1.75 \pm 0.29$  vs  $1.03 \pm 0.15$ ) 和 LncRNA HOXA11-AS ( $1.59 \pm 0.35$  vs  $0.99 \pm 0.18$ ) 表达水平明显升高, 差异具有统计学意义 ( $t=20.034, 13.846$ , 均  $P < 0.05$ )。认知障碍组血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和 IL-6 水平明显高于无认知障碍组 ( $t=3.011 \sim 9.615$ ), 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 明显低于无认知障碍组 ( $t=17.633$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析, TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 表达水平与 MoCA 评分呈负相关 ( $r=-0.515, -0.430$ , 均  $P < 0.001$ ); Pearson 相关分析, 血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 表达水平与 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平呈正相关 ( $r=0.423, 0.397, 0.452, 0.437, 0.512, 0.390$ , 均  $P < 0.001$ )。血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 单独及联合预测 TBI 后认知障碍的 AUC (95%CI) 分别为 0.896 (0.822 ~ 0.947), 0.864 (0.784 ~ 0.923), 0.960 (0.903 ~ 0.988), 二者联合预测价值优于单独预测 ( $Z=2.457, 2.998$ , 均  $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平升高为 TBI 患者发生认知障碍的危险因素, MoCA 评分为保护因素 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 水平对预测 TBI 患者认知功能障碍具有一定价值, 且其可能通过调节体内炎症因子水平参与 TBI 患者认知功能障碍发生及进展。

**关键词:** 创伤性脑损伤; HOX 基因座转录本反义 RNA; 同源异形盒基因 A11 反义 RNA; 炎症因子; 认知功能

中图分类号: R651.15; Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-087-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.016

## Serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS Levels and Their Relationship with Cognitive Function in Patients with Traumatic Brain Injury

GENG Baowei, PENG Gutao, WANG Feng, LIU Sijiang, YANG Fan, TANG Tingjun (Department of Neurosurgery, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the serum levels of long non-coding RNA (lncRNA) HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) and homeobox A11 antisense RNA (LncRNA HOXA11-AS) in patients with traumatic brain injury (TBI), and their relationship with cognitive function. **Methods** From January 2022 to December 2023, 106 TBI patients who visited Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University were regarded as the TBI group. They were separated into a cognitive impairment group ( $n=44$ ) and a non-cognitive impairment group ( $n=62$ ) based on whether they experienced cognitive impairment. 78 healthy individuals who underwent physical examinations in Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University were regarded as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) method was applied to detect serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS levels. Spearman and Pearson methods were used to analyze the correlation between serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS levels, cognitive function, and inflammatory factors in TBI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS for cognitive impairment in TBI patients. Logistic regression was applied to analyze the impacts of serum LncRNA HOTAIR and

**基金项目:** 重庆市涪陵区科卫联合医学科研项目 (编号: 2023KWLH020)。

**作者简介:** 耿保伟 (1983-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经外科基础与临床, E-mail: v58lus@163.com。

LncRNA HOXA11-AS expression on cognitive impairment after TBI. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum LncRNA HOTAIR ( $1.75 \pm 0.29$  vs  $1.03 \pm 0.15$ ) and LncRNA HOXA11-AS ( $1.59 \pm 0.35$  vs  $0.99 \pm 0.18$ ) in the TBI group were significantly increased, and the differences were statistically significant ( $t=20.034, 13.846$ , all  $P<0.05$ ). The cognitively impaired group had significantly higher serum LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin 6 (IL-6) levels were significantly higher in the cognitive impairment group than in the group without cognitive impairment ( $t=3.011 \sim 9.615$ ), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale was considerably lower than that of the no cognitive impairment group ( $t=17.633$ ), and the differences were statistical significance (all  $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS in TBI patients were negatively correlated with MoCA scores ( $r=-0.515, -0.430$ , all  $P<0.001$ ), Pearson correlation analysis showed that the expression levels of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS were positively correlated with TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels ( $r=0.423, 0.397, 0.452, 0.437, 0.512, 0.390$ , all  $P<0.001$ ). The AUC (95%CI) of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS alone and in combination predicted cognitive impairment after TBI was  $0.896 (0.822 \sim 0.947)$ ,  $0.864 (0.784 \sim 0.923)$  and  $0.960 (0.903 \sim 0.988)$ , respectively, the combined predictive value of the two was better than that of individual prediction ( $Z=2.457, 2.998$ , all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that elevated expression levels of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS were risk factors for cognitive impairment in TBI patients, while MoCA score was a protective factor (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum LncRNA HOTAIR and LncRNA HOXA11-AS have certain value in the functional impairment of TBI patients, and they may participate in the occurrence and progression of cognitive impairment in TBI patients by regulating the levels of inflammatory factors in the body.

**Keywords:** traumatic brain injury; HOX transcript antisense RNA; homeobox A11 antisense RNA; cognitive function

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 主要病因包括摔伤、坠落伤等突发性致病因素, 由于其病情发展迅速, 部分患者因未得到及时救治导致认知障碍等并发症的发生<sup>[1]</sup>。TBI 后认知功能损伤主要是由于严重脑损伤引发血肿, 进而压迫脑神经<sup>[2]</sup>。认知障碍会严重影响患者正常生活, 因此早发现、早干预对改善 TBI 患者预后具有重要意义。近期有研究报道, 长链非编码 RNA (LncRNA) HOX 基因座转录本反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 广泛参与中枢神经系统疾病的发病机制, 在相关疾病的早期诊断、疗效评估、预后预测及基因治疗方面具有广阔的临床应用前景<sup>[3]</sup>。另有研究表明, HOTAIR 可能通过促进炎症反应抑制神经营养因子表达, 进而引发认知障碍的发生<sup>[4]</sup>。LncRNA 同源异形盒基因 A11 反义 RNA (LncRNA HOXA11 antisense RNA, LncRNA HOXA11-AS) 可通过激活相关信号通路促进炎症反应, 已被证实会促进炎症性疾病的进展<sup>[5]</sup>。近期有研究发现, 高表达的 LncRNA HOXA11-AS 会加剧小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症反应, 并会增加 TBI 大鼠的脑水肿、认知障碍和神经元凋亡<sup>[6]</sup>。基于此, 本研究通过探讨血清 HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 水平与 PBI 患者认知功能的关系, 以期阐明 PBI 后认知障碍发病机制提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 1 月 ~ 2023 年 12 月重庆大学附属涪陵医院收治的 106 例 TBI 患者为 TBI

组, 其中男性 58 例, 女性 48 例, 年龄  $25 \sim 65 (44.67 \pm 8.32)$  岁, 受教育年限  $11.89 \pm 2.15$  年。纳入标准: ①经 CT 检查确诊为 TBI; ②发病 72h 内就诊; ③入组前认知功能正常; ④所有受试者均签署知情同意书。排除标准: ①既往脑部手术史患者; ②病理性脑损伤及恶性肿瘤者; ③近期服用过抗炎类药物。患者病情稳定后, 采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[7]</sup> 评估认知功能, 并将其分为认知障碍组 ( $n=44$ , MoCA $<26$ ) 和无认知障碍组 ( $n=62$ , MoCA $\geq 26$ )。另选取同期于本院体检的 78 例健康体检者为对照组, 其中男性 40 例, 女性 38 例, 年龄  $26 \sim 64 (45.34 \pm 9.37)$  岁, 受教育年限  $12.51 \pm 2.20$  年。TBI 组和对对照组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.213$ ,  $t=0.512$ , 均  $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究已获本院伦理委员会批准 (2022-00113)。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂 (货号: DP424, 北京天根公司); 逆转录试剂盒, SYBR Green Master Mix (货号: R312-01/02, Q711-02, 南京诺维赞有限公司); ST16R 型高速冷冻离心机, ABI 7500 型 qRT-PCR 仪 (美国赛默飞世尔有限公司); 人肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 白细胞介素 6 (IL-6) ELISA 试剂盒 (货号: D711045, D711068, C610007, 上海生工生物工程有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清炎症因子水平测定:采集受试者晨起空腹静脉血 5ml, 室温静置 30min, 3 000 r/min 离心 15min, 收集血清,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法测定血清 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平, 具体操作严格按照试剂说明进行。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平: Trizol 试剂提取血清总 RNA 后, 使用甲醛变性凝胶电泳检测 RNA 完整性, 按逆转录试剂盒说明书合成 cDNA, 以 cDNA 为模板, 行 RT-qPCR 扩增反应, 其反应体系共 20 $\mu\text{l}$ : 上、下游引物各 0.5 $\mu\text{l}$ , cDNA 2.0 $\mu\text{l}$ , SYBR Green Mix 10 $\mu\text{l}$ , 加 ddH<sub>2</sub>O 至 20 $\mu\text{l}$ 。将上述体系置于荧光定量 PCR 仪中, 盖上反应板, 进行以下 40 个循环: 预变性  $94^{\circ}\text{C}$  3min, 变性  $94^{\circ}\text{C}$  4s, 退火  $56^{\circ}\text{C}$  5s, 延伸  $72^{\circ}\text{C}$  6s。均进行三次平行试验, 测 Ct 值并取平均值。以 GAPDH 为内参, 根据  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 的相对表达量。引物序列: LncRNA HOTAIR: 上游 5'-GCAGTGAATGGAACGGATT-3', 下游 5'-CGTGGCATTCTGGTCTTGTA-3'; LncRNA HOXA11-AS: 上游 5'-CTCCTTGTTAGCCGTTTCCG-3', 下游 5'-TG TGTCTGCAGAGAAGGGAG-3'; GAPDH: 上游 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3', 下游 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。

1.4 统计学分析 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间比较行  $t$  检验。采用 Spearman 法分析 TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 水平与 MoCA 评分的相关性; Pearson 法分析 TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 与 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平的相关性。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TBI 组与对照组血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平比较 与对照组相比, TBI 组血清 LncRNA HOTAIR ( $1.75\pm 0.29$  vs  $1.03\pm 0.15$ ) 和 LncRNA HOXA11-AS ( $1.59\pm 0.35$  vs  $0.99\pm 0.18$ ) 表达水平升高, 差异具有统计学意义 ( $t=20.034, 13.846$ , 均  $P<0.001$ )。

2.2 认知障碍组与无认知障碍组血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平及炎症因子水平比较 与无认知障碍组相比, 认知障碍组血清 LncRNA HOTAIR ( $2.08\pm 0.35$  vs  $1.52\pm 0.25$ ), LncRNA HOXA11-AS ( $1.91\pm 0.37$  vs  $1.36\pm 0.33$ ), TNF- $\alpha$  ( $9.22\pm 2.69\text{ng/ml}$  vs  $7.58\pm 1.34\text{ng/ml}$ ), IL-1 $\beta$  ( $38.26\pm 8.53\text{pg/L}$  vs  $33.67\pm 7.12\text{pg/L}$ ), IL-6 ( $52.12\pm 16.41\text{pg/L}$  vs  $41.04\pm 12.89\text{pg/L}$ ) 表达

水平均升高 ( $t=9.615, 8.039, 4.137, 3.011, 3.890$ ), MoCA 评分 ( $18.43\pm 3.67$  分 vs  $27.85\pm 1.74$  分) 降低 ( $t=17.633$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

2.3 TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达与 MoCA 评分及炎症因子水平的相关性 Spearman 相关性分析显示, 血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 表达与 MoCA 评分呈负相关 ( $r=-0.515, -0.430$ , 均  $P<0.001$ ); Pearsonsh 相关分析显示, 血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 表达水平与 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平呈正相关 ( $r=0.423, 0.397, 0.452, 0.437, 0.512, 0.390$ , 均  $P<0.001$ )。

2.4 血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平对 TBI 后认知障碍的预测价值 见表 1, 图 1。血清 LncRNA HOTAIR, LncRNA HOXA11-AS 表达水平单独及联合预测 TBI 后认知障碍的 AUC (95%CI) 分别为 0.896(0.822 ~ 0.947), 0.864(0.784 ~ 0.923) 和 0.960(0.903 ~ 0.988), 且二者联合优于各自单独预测 ( $Z=2.457, 2.998, P=0.014, 0.003$ )。

表 1 血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平对 TBI 后认知障碍的预测价值

因素	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
LncRNA HOTAIR	0.896	1.81	0.822 ~ 0.947	79.55	88.71	0.682
LncRNA HOXA11-AS	0.864	1.67	0.784 ~ 0.923	77.27	87.10	0.644
二者联合	0.960	-	0.903 ~ 0.988	93.18	85.48	0.787

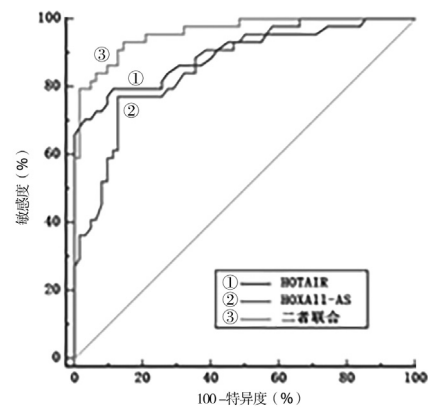


图 1 血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平预测 TBI 后认知障碍的 ROC 曲线

2.5 单因素及多因素 Logistic 回归分析 TBI 患者发生认知障碍的影响 见表 2。以 TBI 患者是否发生认知障碍为因变量 (是=1, 否=0), 以 MoCA 评分、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平为自变量, 行 Logistic 回归分析。结果显示, LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平升高是 TBI 患者发生认知障碍的危险因素, MoCA 评分为保护因素 (均  $P<0.05$ )。



表 2 影响 TBI 患者发生认知障碍的单因素、多因素 Logistic 回归分析

因 素	单因素 Logistic 回归分析				多因素 Logistic 回归分析			
	SE	OR	95%CI	P	SE	OR	95%CI	P
MoCA 评分	0.177	0.568	0.401 ~ 0.804	0.001	0.094	0.796	0.662 ~ 0.957	0.015
TNF- $\alpha$	0.349	2.169	1.094 ~ 4.299	0.027	0.249	1.581	0.970 ~ 2.576	0.066
IL-1 $\beta$	0.374	2.133	1.025 ~ 4.440	0.043	0.362	1.988	0.978 ~ 4.042	0.058
IL-6	0.259	1.746	1.051 ~ 2.901	0.031	0.412	2.105	0.939 ~ 4.720	0.071
LncRNA HOTAIR	0.189	1.657	1.144 ~ 2.400	0.008	0.433	2.763	1.183 ~ 6.456	0.019
LncRNA HOXA11-AS	0.203	1.725	1.159 ~ 2.568	0.007	0.296	1.895	1.061 ~ 3.385	0.031

3 讨论

TBI 预后常伴有各种神经系统并发症，如知觉障碍、平衡失调、认知功能障碍等，但目前临床尚无完全治愈以上不良后果的有效治疗方法<sup>[8]</sup>。近年来，有关 TBI 后认知功能障碍的临床治疗研究已取得一些进展，与此同时，还应对其发病机制进行深入研究，可能对早期预测及治疗策略制定方面具有一定指导意义<sup>[9]</sup>。已有相关证据证实，TBI 后引发的一系列脑损伤其损伤机制与兴奋性毒性、线粒体功能障碍、氧化应激和炎症等过程有关<sup>[10]</sup>。研究表明，在 TBI 中，HOTAIR 可通过调节炎症因子释放促进小胶质细胞活化，从而进一步加重炎症反应，导致 TBI 症状加重<sup>[11]</sup>。LncRNA HOXA11-AS 是一种与炎症反应相关的 LncRNA，参与多种炎症性疾病和癌症的发生发展，近期有研究表明，其在 TBI 后小胶质细胞诱导的神经炎症过程中发挥着关键作用<sup>[6]</sup>。然而 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 是否与 TBI 后认知功能损伤有关尚未可知。

既往研究报道，HOTAIR 在多种癌症中过表达，与肿瘤发生和转移密切相关<sup>[12]</sup>。近期相关研究发现，HOTAIR 不仅具有基因抑制作用，其还参与多种神经系统疾病发病机制<sup>[13]</sup>。LIN 等<sup>[14]</sup>研究表明，HOTAIR 可靶向 miR-126-5p 通过 RAB3IP 来促进帕金森病的进展。黄伟杰等<sup>[4]</sup>研究结果显示，精神分裂症患者血清 HOTAIR 表达显著上调，且其表达水平与认知功能明显相关。本研究中，认知障碍 TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR 表达水平明显高于无认知障碍患者，且其表达水平与 MoCA 评分为负相关关系。结合前人研究，说明 HOTAIR 不仅参与 TBI 的发生发展，还可能与 TBI 后认知功能损伤有关。此外，CHENG 等<sup>[11]</sup>发现，HOTAIR 在活化的小胶质细胞中显著高表达，而通过干扰 TBI 小鼠小胶质细胞中 HOTAIR 表达，结果显示低表达 HOTAIR 可通过抑制小胶质细胞活化及炎症因子释放来减轻 TBI 症状。本研究与此结果相似，发生认知障碍 TBI 患者血清 TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平升高，且与 LncRNA HOTAIR 表达水平呈正相关。由此说明，LncRNA HOTAIR 可能通过调节炎症反应参与 TBI 及认知功能损伤过程，但具体调节机制有待进一步验证。

LncRNA HOXA11-AS 是位于 7p15.2 染色体上的一种 LncRNA，据报道，其参与多种炎症性疾病及癌症的发生发展，被认为是相关疾病预后的重要潜在标志物<sup>[15]</sup>。近期有研究报道，LncRNA HOXA11-AS 过表达会增加 TBI 大鼠脑水肿和细胞凋亡，并能促进炎症因子 TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$ ，IL-6 分泌及星形胶质细胞和小胶质细胞活化，从而加重大鼠神经功能损伤<sup>[6]</sup>。本研究结果显示，TBI 患者血清 LncRNA HOXA11-AS 表达水平明显升高，与前人研究结果相似，提示 LncRNA HOXA11-AS 在 TBI 中可能发挥着重要作用。本研究结果还显示，与无认知障碍 TBI 患者相比，认知障碍患者血清 LncRNA HOXA11-AS 表达水平明显升高，提示 LncRNA HOXA11-AS 表达与 TBI 患者认知功能障碍有关。研究表明，当脑损伤发生时，小胶质细胞作为中枢神经系统的重要免疫细胞会通过吞噬异常物质维持大脑稳态，但同时炎症反应增加，一些促炎细胞因子会导致神经元损伤，进而引发记忆、认知功能障碍<sup>[16-17]</sup>。在本研究中，认知障碍组患者血清炎症因子水平明显升高，且其水平与血清 LncRNA HOXA11-AS 表达水平有关，说明高表达 LncRNA HOXA11-AS 可能通过促进促炎细胞因子分泌，进而在 TBI 患者炎症反应中发挥作用，最终导致认知障碍的发生。本研究还发现，血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 对 TBI 患者发生认知障碍的预测效能较高，且联合预测效能更高，说明联合检测血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 可能对临床预测 TBI 后认知障碍具有一定价值，可能是改善 TBI 患者预后的潜在标志物。

综上所述，TBI 患者血清 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 表达水平均显著上调，且二者表达水平与认知功能障碍存在明显相关性。本研究还表明 LncRNA HOTAIR，LncRNA HOXA11-AS 与 TBI 患者体内炎症水平升高有关，这可能对阐明 TBI 及 TBI 后认知障碍发病机制具有一定意义，临床医师可根据 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 的表达水平评估 TBI 后认知障碍的几率，对于高危患者予以积极治疗和随访，改善患者预后。但本研究仍存在局限性，首先纳入病例样本量较小，可能

会使结果存在偏倚。此外,本研究尚未阐明 LncRNA HOTAIR 和 LncRNA HOXA11-AS 在 TBI 中的作用机制,仍需通过细胞及动物实验对结果进行验证。

#### 参考文献:

- [1] 郭蔚虹,孙琼其,陈瑞娟. 创伤性脑损伤患者血清 IL-1 $\beta$ , MMP-9 及 TSPO 水平与疾病程度及预后评估的价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 162-165.  
GUO Weihong, SUN Qiongqi, CHEN Ruijuan. Value of levels of serum IL-1 $\beta$ , MMP-9 and TSPO in evaluating the severity and prognosis of traumatic brain injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 162-165.
- [2] 张雅旋,郭瑞娟,张寅,等. 外周血 S100 钙结合蛋白、Hcy 及神经元特异性烯醇化酶水平与创伤性颅脑损伤患者颅内血肿吸收情况及认知功能的相关性分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(10):1421-1425.  
ZHANG Yaxuan, GUO Ruijuan, ZHANG Yin, et al. Analysis of the relationship between the levels of S100 calcium-binding protein, Hcy and neuron-specific enolase in peripheral blood and the absorption of intracranial hematoma and cognitive function in patients with traumatic craniocerebral injury [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences), 2022, 42(10): 1421-1425.
- [3] JIN Zhenglong, GAO Wenyong, LIAO Shaojun, et al. Paeonol inhibits the progression of intracerebral haemorrhage by mediating the HOTAIR/UPF1/ACSL4 axis [J]. ASN Neuro, 2021, 13: 17590914211010647.
- [4] 黄伟杰,李一兰,王西林,等. 血清 lncRNA HOTAIR, miR-197-3p 水平与精神分裂症患者精神症状及认知功能的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(2):175-180.  
HUANG Weijie, LI Yilan, WANG Xilin, et al. The correlation between serum lncRNA HOTAIR, miR-197-3p levels and psychiatric symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2024, 23(2): 175-180.
- [5] ZHAO Li, WANG Zhonghui, CHEN Haitao, et al. Effects of lncRNA HOXA11-AS on sevoflurane-induced neuronal apoptosis and inflammatory responses by regulating miR-98-5p/EphA4 [J]. Mediators of Inflammation, 2023, 2023:7750134.
- [6] LI Xianglong, WANG Bin, YANG Fubing, et al. HOXA11-AS aggravates microglia-induced neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. Neural Regeneration Research, 2022, 17(5): 1096-1105.
- [7] 许莉,李慧英. 脑梗死急性期患者糖化血红蛋白和纤维蛋白原水平与认知功能障碍的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(6):627-630.  
XU Li, LI Huiying. Relationship of HbA1c rate and serum fibrinogen level with cognitive impairment in acute ischemic stroke patients [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart, Brain and Vessel Diseases, 2018, 20(6): 627-630.
- [8] 陈峰,马玲,尚飞. 创伤性脑损伤患者 miR-210 与认知功能的关系及影响因素分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(12):1485-1489.  
CHEN Feng, MA Ling, SHANG Fei. Relationship between miR-210 and cognitive function in patients with traumatic brain injury and its influencing factors [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(12): 1485-1489.
- [9] 马登磊,张旭,张丽,等. 山茱萸环烯醚萜苷对创伤性脑损伤大鼠认知功能及 tau 蛋白磷酸化的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(3):397-402.  
MA Denglei, ZHANG Xu, ZHANG Li, et al. Effects of cornel iridoid glycoside on cognitive function and tau phosphorylation in rats with traumatic brain injury [J]. Journal of Capital Medical University, 2020, 41(3): 397-402.
- [10] CHEN Junquan, GAO Shuangqi, LUO Lun, et al. Nonoxid-HMGB1 attenuates cognitive impairment after traumatic brain injury in rats [J]. Frontiers in Medicine(Lausanne), 2022, 9: 827585.
- [11] CHENG Shiqi, ZHANG Yan, CHEN Shuzhen, et al. LncRNA HOTAIR participates in microglia activation and inflammatory factor release by regulating the ubiquitination of MYD88 in traumatic brain injury [J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2021, 71(1): 169-177.
- [12] 李瑞娜,徐辉,李宁宁,等. MALAT1, HOTAIR, NEAT1 调控结直肠癌的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(17):2149-2154.  
LI Ruina, XU Hui, LI Ningning, et al. Research progress in the regulation of colorectal cancer by MALAT1, HOTAIR and NEAT1 [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2023, 44(17): 2149-2154.
- [13] 敬聪,王志刚,丁向前,等. 长链非编码 RNA 在帕金森病中的研究进展 [J]. 河北医药, 2022, 44(7):1093-1097.  
JING Cong, WANG Zhigang, DING Xiangqian, et al. Research progress of long non-coding RNA in Parkinson's disease [J]. Hebei Medical Journal, 2022, 44(7): 1093-1097.
- [14] LIN Qiuyu, HOU Sen, DAI Yuyin, et al. LncRNA HOTAIR targets miR-126-5p to promote the progression of Parkinson's disease through RAB3IP [J]. Biological Chemistry, 2019, 400(9): 1217-1228.
- [15] WEI Cheng, ZHANG Xiaoyang, PENG Dazhao, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes glioma malignant phenotypes and reduces its sensitivity to ROS via Tpl2-MEK1/2-ERK1/2 pathway [J]. Cell Death Disease, 2022, 13(11):942.
- [16] WANG Yaping, LIN Yan, WANG Linhan, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(20): 20862-20879.
- [17] 罗刚,叶庆遥,彭景,等. 丙泊酚靶控输注联合右美托咪定对颅脑外伤颅内血肿清除术患者血清炎症因子和脑损伤指标的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(3): 507-511.  
LUO Gang, YE Qingyao, PENG Jing, et al. Effects of propofol target controlled infusion combined with dexmedetomidine on serum inflammatory factors and brain injury indexes in patients with craniocerebral trauma intracranial hematoma removal [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2024, 24(3): 507-511.

收稿日期: 2024-03-27

修回日期: 2024-06-12