

脑梗死患者血清中异常表达的microRNA-1298及其临床诊断价值分析

臧晓鹏^{1,2}, 孙尔蔓², 王海萍^{1*}

¹青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

²山东省诸城市人民医院神经内科, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年7月25日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月25日

摘要

目的: 急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种高发病率、高致残率的脑部疾病。本研究的目的是探讨miR-1298在ACI患者中的临床价值。方法: 使用qRT-PCR测定对照组和ACI组的miR-1298的相对表达水平。MiR-1298的临床预测价值通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行评估。临床指标和ACI患者临床预后的相关性通过Logistic回归分析进行评价。MiR-1298的靶基因通过双荧光素酶报告实验进行验证。结果: MiR-1298在ACI患者中表达降低, 随着病情的严重和梗死面积的增大, 其表达水平进一步降低。MiR-1298可能成为ACI的诊断因子之一。MiR-1298在ACI预后不良组的表达量降低, 并且可以独立预测ACI的不良预后。SETD7是miR-1298的靶基因, 在ACI患者中表达量增加。结论: 低表达的miR-1298可以作为ACI的诊断因子, 并且可以预测ACI不良结局。

关键词

急性脑梗死, miR-1298, SETD7, 诊断, 预后

Abnormal Expression of microRNA-1298 in Serum of Patients with Acute Cerebral Infarction and Its Clinical Diagnostic Value

Xiaopeng Zang^{1,2}, Erman Sun², Haiping Wang^{1*}

¹Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, Zhucheng People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Jul. 25th, 2023; accepted: Aug. 18th, 2023; published: Aug. 25th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 臧晓鹏, 孙尔蔓, 王海萍. 脑梗死患者血清中异常表达的 microRNA-1298 及其临床诊断价值分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13635-13644. DOI: 10.12677/acm.2023.1381906

Abstract

Purpose: Acute cerebral infarction (ACI) is a brain disease with high morbidity and disability rate. The purpose of this study is to explore the clinical value of miR-1298 in patients with ACI. **Methods:** The relative expression level of miR-1298 in the control group and ACI group was determined by qRT-PCR. The clinical predictive value of miR-1298 was evaluated by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve. The correlation between clinical indexes and the clinical prognosis of ACI patients was evaluated by Logistic regression analysis. The target gene of miR-1298 was verified by a double luciferase report experiment. **Results:** The expression of miR-1298 decreased in ACI patients, and its expression level further decreased with the severity of the disease and the increase of infarct area. MiR-1298 might be one of the diagnostic factors of ACI. The expression of MiR-1298 decreased in the group with a poor prognosis of ACI, and it could independently predict the poor prognosis of ACI. SETD7 was the target gene of miR-1298, and its expression level was increased in ACI patients. **Conclusion:** MiR-1298 with low expression could be used as a diagnostic factor of ACI and predict the adverse outcome of ACI.

Keywords

Acute Cerebral Infarction, MiR-1298, SETD7, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种局部脑血液循环障碍引起的神经系统急性疾病,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点[1]。据统计,在我国,脑梗死是导致死亡的首要原因,每年有超过 150 万的新增病例[2]。ACI 发病急,短时间内出现不可逆的脑组织发生缺氧、缺血等症状,进而导致脑功能障碍[3]。目前,针对 ACI 的治疗,重点在于疏通堵塞血管,保证血流再畅通[4]。溶栓是临床治疗缺血性卒中最有效的方法,具有促进血管再通和脑灌注的作用[5]。但溶栓之后,ACI 患者仍面临着复发及死亡风险。因此,寻找新的治疗靶点对缺血性卒中的治疗具有重要意义。

微小 RNA (microRNA, miRNA)是一类长度约为 22 个核苷酸的单链非编码内源小分子 RNA [6]。越来越多的实验证明 miRNA 可能与脑部血管疾病的发生有关并且在这类疾病的进展中发挥重要作用[7]。由于差异表达的 miRNA 具有相对稳定性,因此,差异表达的 miRNA 在疾病的临床筛查、诊断和预测方面有着重要的意义。例如,ACI 患者 miR-409-3p 的相对表达量上调,并且这种表达水平的升高与美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NHISS)评分呈正相关,说明 miR-409-3p 可能是 ACI 患者的潜在生物标志物[8]。在 ACI 患者的血清中发现,miR-138-5p 水平降低,并且其对 ACI 患者的诊断和预后都有一定的诊断价值[9]。在 ACI 患者的血清样本中,miR-497 的相对表达量显著升高,这一变化趋势与患者的预后情况密切相关,说明血清中的 miR-497 表达水平可能成为 ACI 患者诊断和预后的生物标志物[10]。这些之前的研究表明差异表达的 miRNA 具有成为 ACI 临床标志物的可能性。

MiR-1298 在小鼠心肌缺血再灌注模型中表达水平显著降低,说明,miR-1298 可能与心肌梗死的发病机制有关[11]。但是,miR-1298 在 ACI 患者中的表达水平和诊断价值仍不清楚。因此,本文研究了 miR-1298 在 ACI 患者中的表达水平,研究了其对 ACI 的诊断价值。此外,我们根据患者的预后情况将

患者分为预后良好组和预后不良组,分析了 miR-1298 在这两组患者中的表达水平并评估了其对于预后的预测价值。进一步地, miR-1298 的靶基因也被证明。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

作为一项回顾性研究,本文选取 125 位 2020 年 5 月至 2022 年 9 月在山东省诸城市人民医院首次发生 ACI 的患者。经过 CT 或磁共振成像检查,所有患者均确诊为 ACI。ACI 的诊断标准为《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[12]。纳入标准如下:首次确诊,既往无脑梗史;有完善的临床资料;在本院接受了规范化治疗。排除标准如下:有严重的肝肾疾病、精神疾病、系统性炎症;恶性肿瘤患者;出血性中风患者;发作期超过 24 小时。此外,选取 93 位在本院门诊进行健康体检的年龄、性别相匹配的健康人作为对照组。对照组的排除标准如下:有既往脑梗史,出血性中风史;恶性肿瘤患者;阿尔兹海默症患者。收集患者和对照人群空腹血液样本。本研究符合《赫尔辛基宣言》,获得医院伦理委员会批准。在入选前,所有纳入者均签署知情同意书。

2.2. 临床资料

统计所有志愿者的人口统计学资料,包括年龄和性别。测定生化指标同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。记录患者的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分,并根据如下标准对 ACI 患者进行分组:轻度患者 NIHSS 小于 4,中度患者 NIHSS 为 4~15,重度患者 NIHSS 大于 15。根据 MRI 成像结果评估患者的梗死面积,小梗死面积小于 5 cm³,中等梗死面积为大于等于 5 cm³ 小于 10 cm³,大梗死面积大于等于 10 cm³。记录所有纳入者的合并症,包括糖尿病、高血压和高血脂。两组纳入者的性别比例、年龄和合并症无显著性差异($P > 0.05$, 表 1)。ACI 患者的同型半胱氨酸水平显著高于对照组受试者($P < 0.001$, 表 1)。125 位 ACI 患者中,小梗死面积有 63 人,中梗死面积组有 53 人,大梗死面积组有 9 人(表 1)。根据 NIHSS 评分分组,轻度组有 25 人,重度组有 89 人,重度组有 11 人。

Table 1. Comparison of general information of participants in the two groups

表 1. 两组参与者一般资料对比

项目	对照组(n = 93)	ACI 组(n = 125)	P 值
性别(男, 占比)	58, 62.4%	80, 64.0%	0.804
年龄(岁)	53.67 ± 11.02	54.77 ± 9.93	0.440
同型半胱氨酸(μmol/L)	9.86 ± 3.14	13.45 ± 4.39	<0.001
NIHSS 评分(分)	-	7.90 ± 4.40	-
梗死面积			-
小(人数, 占比)	-	63, 50.4%	
中(人数, 占比)	-	53, 42.4%	
大(人数, 占比)	-	9, 7.20%	
合并症			
糖尿病(人数, 占比)	26, 28.0%	40, 32.0%	0.520
高血压(人数, 占比)	41, 44.1%	69, 55.2%	0.105
高血脂(人数, 占比)	27, 29.0%	47, 37.6%	0.186

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale)。

2.3. ACI 患者的预后情况评估

在 90 天后, 使用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)对患者进行评价。根据评价结果进行分组: 评分为 0~2 分的患者被划为预后良好组, 评分为 3~6 分的患者被划分到预后不良组[13]。

2.4. RNA 提取及 miR-1298 相对表达量测定

用 Trizol LS 试剂(赛默飞公司, 美国)提取总 RNA。采用逆转录试剂盒(Takara, 日本)对总 RNA 进行逆转录。采用 SYBR 试剂盒进行实时荧光定量 PCR。使用 TB Green[®] Fast qPCR Mix (Takara, 日本)检测 miR-1298 的相对表达水平。用 U6 snRNA 作为内参基因。引物由生工生物公司(上海, 中国)合成, 所使用的引物序列如下: miR-1298 正向引物为 5'-ACACTCCAGCTGGGTTTCATTCGGCTGTCCA-3', 反向引物为 5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3'; U6 的正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3, 反向引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

2.5. 双荧光素酶报告

MiR-1298 的合成序列由吉玛公司(上海, 中国)合成, 序列包括 miR-1298 control 和 miR-1298 mimic。根据预测的靶向结合位点, 扩增基因序列, 并将其克隆到 pGL6-CMV-Luc 报告基因质粒中(碧云天, 上海, 中国)得到野生型载体(SETD7-WT)。定点突变靶向序列, 按照上述方法构建突变型质粒(SETD7-MUT)。使用 LiPofectamine 3000 (赛默飞, 美国)将 SETD7-WT 或 SETD7-MUT 连同 miR-1298 control 和 miR-1298 mimic 共转染到 293T 细胞中。培养 48 小时后, 用双荧光素酶报告基因检测试剂盒(碧云天, 上海, 中国)进行检测。

2.6. 统计学分析

SPSS 20.0 和 GraphPad 7.0 用来进行数据处理。计数数据用例数和百分比表示, 用卡方检验进行分析。计量数据用平均值±标准差表示, 用独立样本 T 检验, 单因素方差分析, 多因素方差分析进行统计。MiR-1298 的预测价值通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行评估。双因素 Logistic 分析方法用来分析所有指标与患者不良预后的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异显著。

3. 结果

3.1. MiR-1298 对 ACI 患者的预测价值

使用 qRT-PCR 检测健康对照和 ACI 患者血清中 miR-1298 的相对表达量。与健康对照相比, ACI 患者 miR-1298 的表达水平明显降低($P < 0.001$, 图 1A)。ACI 患者血清 miR-1298 表达水平的 ROC 的曲线下面积为 0.904, 灵敏度为 81.6%, 特异度为 84.9% (图 1B)。

3.2. MiR-1298 在不同 ACI 分组中的表达水平

根据 NIHSS 评分, ACI 患者被分为轻度、中度和重度三组。图 2A 表明, 与轻度组相比, miR-1298 的表达水平在中度组中明显降低; 与中度组相比, miR-1298 的表达水平在重度组中水平下降($P < 0.05$)。根据 MRI 影像学结果, 患者分为小面积、中等面积和大面积梗死组。其中, 小面积梗死组和中等面积梗死组 miR-1298 的表达水平无显著差异($P > 0.05$, 图 2B)。与中等面积梗死相比, 大面积梗死患者的 miR-1298 表达水平明显降低($P < 0.01$, 图 2B)。

3.3. MiR-1298 对 ACI 患者预后的预测价值

根据 mRS 的评分, 预后良好组有 69 名患者, 预后不良组有 56 名患者。预后良好组和预后不良组患者的性别分布, 年龄、糖尿病人数分布无显著差异($P > 0.05$, 表 2)。与预后良好组相比, 预后不良组的

同型半胱氨酸水平、NIHSS 评分、高血压人数和高血脂人数明显升高($P < 0.05$, 表 2)。不良预后组的脑梗死面积为中等面积和大面积的人数明显增多,小面积的人数明显降低($P < 0.05$, 表 2)。

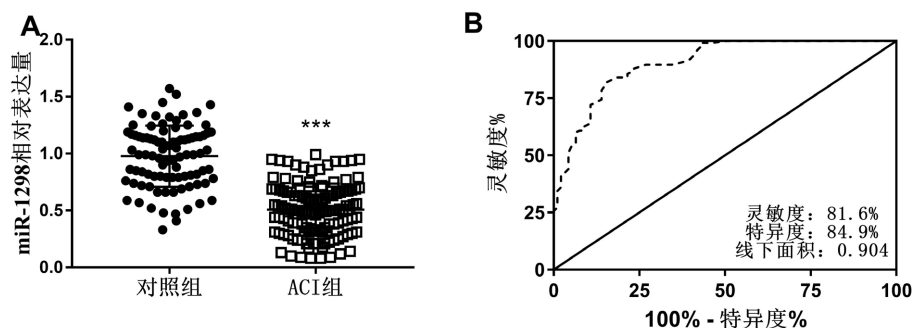


Figure 1. Expression level and diagnostic value of miR-1298. A: Expression level of miR-1298 was significantly higher in the ACI group; B: Diagnostic value of miR-1298 for ACI. *** $P < 0.001$

图 1. MiR-1298 的表达水平及诊断价值。A: MiR-1298 在 ACI 组中的表达水平明显升高; B: MiR-1298 对 ACI 的诊断价值。*** $P < 0.001$

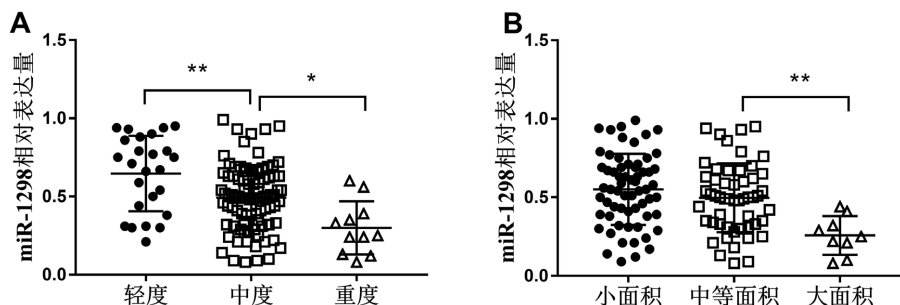


Figure 2. Expression levels of miR-1298 in different ACI subgroups. A: MiR-1298 levels decreased with increasing degree of ACI. B: MiR-1298 expression levels decreased in the large infarct group. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

图 2. MiR-1298 在不同 ACI 分组中的表达水平。A: 随着 ACI 程度的加重, miR-1298 水平降低。B: 大面积梗死组 miR-1298 表达水平降低。** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

Table 2. Comparison of general information of patients in the good prognosis and poor prognosis groups
表 2. 预后良好组和预后不良组患者一般资料对比

项目	预后良好组(n = 69)	预后不良组(n = 56)	P 值
性别(男, 占比)	45, 65.2%	35, 62.5%	0.753
年龄(岁)	54.17 ± 9.92	55.50 ± 9.99	0.460
同型半胱氨酸(μmol/L)	12.55 ± 3.91	14.55 ± 4.73	0.011
NIHSS 评分(分)	6.90 ± 4.11	9.13 ± 4.46	0.004
梗死面积			0.027
小(人数, 占比)	42, 60.9%	21, 37.5%	
中(人数, 占比)	24, 34.8%	29, 51.8%	
大(人数, 占比)	3, 4.30%	6, 10.7%	
合并症			
糖尿病(人数, 占比)	18, 26.1%	22, 39.3%	0.116
高血压(人数, 占比)	32, 46.4%	37, 66.1%	0.028
高血脂(人数, 占比)	20, 29.0%	27, 48.2%	0.027

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale)。

对预后良好组相比, 预后不良组的 miR-1298 表达水平明显降低($P < 0.001$, 图 3A)。进一步地, 绘制 ROC 曲线以评估 miR-1298 对 ACI 患者不良预后的预测能力。ROC 曲线结果显示, miR-1298 的灵敏度为 75.0%, 特异度为 91.4%, 线下面积为 0.915。

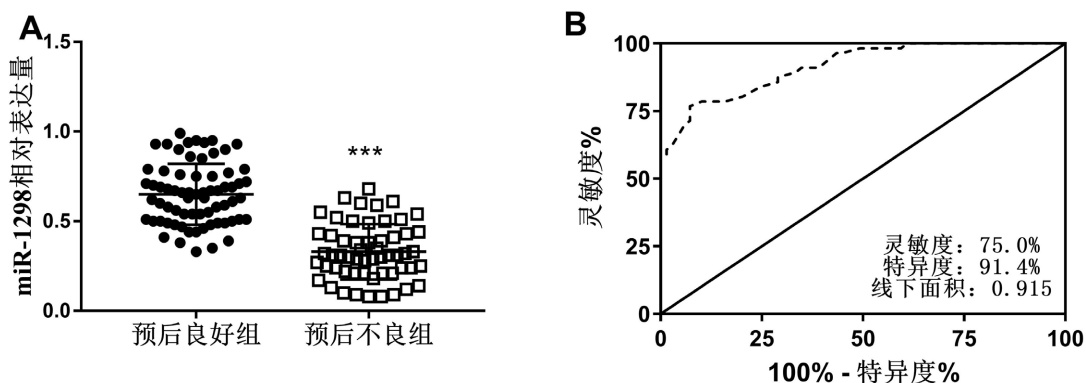


Figure 3. Predictive value of miR-1298 for poor prognosis of ACI. A: MiR-1298 expression was reduced in the poor prognosis group. B: Predictive value of miR-1298 for poor prognosis of ACI. *** $P < 0.001$

图 3. MiR-1298 对 ACI 不良预后的预测价值。A: MiR-1298 在预后不良组表达量降低。B: MiR-1298 对 ACI 不良预后的预测价值。*** $P < 0.001$

3.4. MiR-1298 和 SETD7 的靶向关系

图 4A 显示了 miR-1298 和 SETD7 的靶向结合位点。荧光素酶报告实验显示, 在 SETD7-WT 组中, 转染 miR-1298 mimic 组的荧光强度降低, 说明, miR-1298 和 SETD7 具有靶向关系($P < 0.001$, 图 4B)。与对照组相比, SETD7 的 mRNA 表达水平在 ACI 患者中表达明显升高($P < 0.001$, 图 4C)。

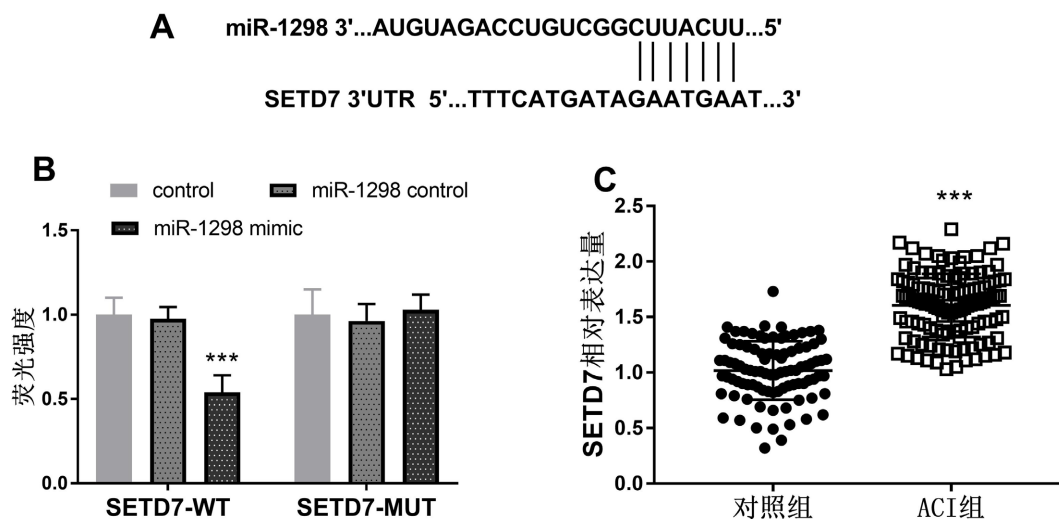


Figure 4. Target genes of miR-1298. A: Target binding sites of miR-1298 and SETD7. B: Results of luciferase reporter assay. C: Increased expression of SETD7 in ACI patients. *** $P < 0.001$

图 4. MiR-1298 的靶基因。A: MiR-1298 和 SETD7 的靶向结合位点。B: 荧光素酶报告实验结果。C: SETD7 在 ACI 患者中的表达量增加。*** $P < 0.001$

Logistic 结果显示, miR-1298、NIHSS 评分和梗死面积与 ACI 的预后密切相关($P < 0.05$, 表 3), 这说明这三个指标可能是 ACI 患者的不良预后的预测因子。

Table 3. Correlation between each index and prognosis of ACI
表 3. 各指标与 ACI 预后的相关性

项目	OR	95% CI		P 值
		低	高	
miR-1298	12.189	4.217	35.233	<0.001
性别(男, 占比)	1.136	0.398	3.242	0.812
年龄(岁)	0.903	0.343	2.378	0.836
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	0.364	0.132	1.001	0.050
NIHSS 评分(分)	3.370	1.193	9.524	0.022
梗死面积				
小(人数, 占比)				0.005
中(人数, 占比)	6.667	2.083	21.336	0.001
大(人数, 占比)	5.686	0.816	39.607	0.079
合并症				
糖尿病(人数, 占比)	0.454	0.147	1.402	0.170
高血压(人数, 占比)	0.741	0.263	2.091	0.572
高血脂(人数, 占比)	0.371	0.131	1.047	0.061

4. 讨论

ACI 是由脑血供障碍引起的脑部病变, 占脑部血管疾病综述的 60%~80% [14]。寻找早期诊断 ACI 的血液指标, 对于明确病因、指导早期临床个体化治疗、预测病情变化具有重要的临床意义和应用价值 [15]。MiRNA 在不同疾病中表达水平发生改变, 可响应不同的病理生理状态, 在疾病的诊治中具有巨大潜力 [16] [17]。许多研究揭示了差异表达 miRNA 在 ACI 中的异常表达及重要作用。MiR-210 和 miR-137 在 ACI 患者中表达降低, miR-153 在患者中表达升高, 这三个差异表达的 miRNA 与 ACI 脑梗死 1 年内的预后有关 [18]。通过绘制 ROC 发现, miR-124 的灵敏度为 71.67%, 特异性为 90%, 这一结果说明, 血清 miR-124 表达水平对 ACI 的预测具有较高的特异性和敏感性 [19]。MiR-29b 和 miR-424 在 ACI 患者的血清中表达水平降低, 并且这些异常表达的 miRNA 与患者的预后有关 [20]。以上研究结果都表明, miRNA 具有作为 ACI 临床预测的价值。

本研究重点探讨了 miR-1298 在 ACI 的临床诊断价值, 及其对 ACI 的进展和预后的预测能力。本研究对对照组和 ACI 组受试者的临床资料对比发现, ACI 组同型半胱氨酸的水平明显高于对照组。同型半胱氨酸作为脑卒中的一个独立危险因素, 是心脑血管疾病的危险因素, 与脑梗死密切相关 [21]。我们的结果表明 ACI 的出现伴随着同型半胱氨酸水平的升高, 与之前的研究结果一致。此外, 我们的研究发现 miR-1298 的表达水平在 ACI 患者中明显下降, 说明 miR-1298 的异常表达可能与 ACI 的发病机理有关。进一步研究发现, miR-1298 对 ACI 诊断的灵敏度为 81.6%, 特异度为 84.9%, 线下面积为 0.904, 说明 miR-1298 具有临床诊断 ACI 的可能性, 可以作为 ACI 患者的生物指标。心肌缺血再灌注同样是一种由血管堵塞导致的疾病, miR-1298 参与这一损伤中, 说明 miR-1298 可能在血管堵塞导致的疾病中发挥作用 [22]。在 2022 年的一项研究中证实 miR-1298 在心肌缺血再灌注大鼠模型中表达下降, 其高表达减轻了心肌缺血再灌注损伤, 说明异常表达的 miR-1298 可能与这一损伤相关 [11]。这些结果都表明 miR-1298 可能与 ACI 的发生发展相关。

我们的研究也进一步将 ACI 患者根据 NIHSS 评分和梗死面积进行分组并比较了 miR-1298 的表达差异。NIHSS 可以反馈 ACI 的病情并作为分组的依据,同时也具有预后具有预测能力[23] [24]。我们根据 NIHSS 评分将患者分为轻度组、中度组和重度组。研究结果发现,随着 ACI 病情的加重,miR-1298 表达量逐渐降低,说明 miR-1298 与 ACI 的发展有关,并且可能作为 ACI 的预后诊断标志物。另外,我们的研究结果发现,miR-1298 在大面积脑梗死患者的血清中表达水平更低,说明,其表达水平可能与梗死面积存在相关性。mRS 是一种常用的急性大面积梗死的预后结果判定指标[25] [26]。本研究根据 mRS 评定的预后情况将 ACI 患者分为预后良好组和预后不良组。与预后良好组的表达量相比,预后不良组中 miR-1298 的表达量降低,说明,miR-1298 可能与 ACI 的不良预后有关。ROC 的结果也表明,miR-1298 具有预测 ACI 不良预后的能力,具备作为 ACI 预后因子的可能性。Logistic 分析结果也说明 miR-1298 是 ACI 预后的独立预测因子。

MiRNA 作为一种非编码 RNA,常通过调节靶向基因的表达参与疾病的发生与发展。在本研究中,SETD7 被认为是 miR-1298 的靶基因。荧光素酶报告实验显示,miR-1298 的高表达能使 SETD7-WT 组中的荧光强度降低,说明,miR-1298 可以靶向 SETD7。Qi 等证明,在胶质瘤中,miR-1298 和 SETD7 有靶向关系[27]。在这篇文章中,我们发现,SETD7 在 ACI 患者中表达水平上调,这一表达趋势与 miR-1298 表达相反。在脑缺血再灌注损伤中,SETD7 表达水平上调,说明 SETD7 与脑部损伤有关[28]。在缺血性脑病中,SETD7 作为 miR-153-3p 的靶基因参与该病的发展[29]。这些结果都表明,SETD7 可能参与 ACI 的发病机制,并且受到 miR-1298 的调节。但是,本项研究存在一些局限之处,例如:研究样本量少和样本来源单一。

5. 总结

总之,本文证明 miR-1298 在 ACI 患者中表达降低且可作为 ACI 的潜在诊断指标。miR-1298 与 ACI 的严重程度有关,能区分 ACI 患者的不良预后结果。miR-1298 是 ACI 不良预后的独立标志物。作为 miR-1298 的靶基因,SETD7 在 ACI 中表达水平升高。

利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

参考文献

- [1] Edwards, M.D. and Hughes, T.A.T. (2021) Managing Blood Pressure in Acute Cerebral Infarction. *Journal of Neurology*, **268**, 2294-2296. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10622-6>
- [2] Li, Y., Lin, Y., Shi, Z., et al. (2021) Safflower Yellow Pigment and Sanqi Panax Notoginseng in the Treatment of Acute Cerebral Infarction: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1407. <https://doi.org/10.21037/atm-21-782>
- [3] Wo, X., Han, J., Wang, J., et al. (2020) Sequential Butylphthalide Therapy Combined with Dual Antiplatelet Therapy in the Treatment of Acute Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **36**, 615-620. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.4.1831>
- [4] Feng, G. and Gong, Y. (2022) Correlation between Selection of Time Window for Acute Cerebral Infarction and Efficacy of Intravascular Stent Implantation. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 1357737. <https://doi.org/10.1155/2022/1357737>
- [5] 邸丹丹. 静脉溶栓联合介入治疗应用于急性脑梗死中的临床效果分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(4): 0058-0061.
- [6] 邓群, 包芸. 微小 RNA 通过靶向 PI3K/AKT 信号通路改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的机制研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1886-1892.
- [7] 韩荣荣, 张朋, 李道静, 张爱梅. 非编码 RNA 与缺血性卒中出血转化后血脑屏障关系研究进展[J]. 临床医学进

- 展, 2022, 12(9): 8108-8114.
- [8] Song, X.D., Li, S.X. and Zhu, M. (2021) Plasma miR-409-3p Promotes Acute Cerebral Infarction via Suppressing CTRP3. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **37**, 324-333. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12327>
- [9] Mao, X., Luan, D. and Qi, Z. (2022) Dysregulation of Serum miR-138-5p and Its Clinical Significance in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Cerebrovascular Diseases*, **51**, 670-677. <https://doi.org/10.1159/000523902>
- [10] Wang, J., Lin, M., Ren, H., *et al.* (2019) Expression and Clinical Significance of Serum miR-497 in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Clinical Laboratory*, **65**, 623-629. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.181001>
- [11] Ouyang, C., Huang, L., Ye, X., Ren, M. and Han, Z. (2022) Overexpression of miR-1298 Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Targeting PP2A. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **53**, 136-148. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02540-1>
- [12] 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.
- [13] Pu, Y., Li, S., Wang, L., Fang, B. and Bai, X. (2022) Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 1771-1778. <https://doi.org/10.2147/NDT.S376440>
- [14] Li, M.T., Luo, C.H., Xu, P.J. and Jin, Y. (2022) Study on Circulating lncRNA Expression Profile in Patients with Cerebral Infarction. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 3042105. <https://doi.org/10.1155/2022/3042105>
- [15] Zhou, X. and Qi, L. (2021) miR-124 Is Downregulated in Serum of Acute Cerebral Infarct Patients and Shows Diagnostic and Prognostic Value. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **27**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/10760296211035446>
- [16] Homa-Mlak, I., Pigoń-Zajac, D., Wawrejko, P., Małeczka-Massalska, T. and Mlak, R. (2022) Three Pathways of Cancer Cachexia: Inflammation, Changes in Adipose Tissue and Loss of Muscle Mass-The Role of miRNAs. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article No. 1438. <https://doi.org/10.3390/jpm12091438>
- [17] Huang, F., Bai, J., Zhang, J., *et al.* (2019) Identification of Potential Diagnostic Biomarkers for Pneumonia Caused by Adenovirus Infection in Children by Screening Serum Exosomal microRNAs. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 4306-4314. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10107>
- [18] Tian, H., Zhao, Y., Du, C., *et al.* (2021) Expression of miR-210, miR-137, and miR-153 in Patients with Acute Cerebral Infarction. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 4464945. <https://doi.org/10.1155/2021/4464945>
- [19] Zhao, P., Xu, E., Yuan, R., Zhou, R. and Pan, J. (2022) The Predictive Value of Contrast-Enhanced Ultrasound Combined with Serum miR-124 Level in Acute Cerebral Infarction and Their Correlation with the Contrast Enhancement of Carotid Atherosclerotic Plaque. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 1397-1403. <https://doi.org/10.2147/NDT.S372557>
- [20] Zhang, Y.Z., Wang, J. and Xu, F. (2017) Circulating miR-29b and miR-424 as Prognostic Markers in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Clinical Laboratory*, **63**, 1667-1674. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170420>
- [21] Pinzon, R.T., Wijaya, V.O. and Veronica, V. (2023) The Role of Homocysteine Levels as a Risk Factor of Ischemic stroke Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1144584. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1144584>
- [22] Matboli, M., Hasanin, A.H., Hamady, S., *et al.* (2022) Anti-Inflammatory Effect of Trans-Anethol in a Rat Model of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article ID: 113070. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113070>
- [23] Zhao, X.J., Li, Q.X., Liu, T.J., *et al.* (2018) Predictive Values of CSS and NIHSS in the Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction: A Comparative Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e12419. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012419>
- [24] Li, Q., Lin, Y.S., Huang, W.S., *et al.* (2016) Serum IL-33 Is a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *Aging and Disease*, **7**, 614-622. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0207>
- [25] Huo, X., Ma, G., Tong, X., *et al.* (2023) Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 1272-1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213379>
- [26] Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., *et al.* (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
- [27] Qi, Y., Jin, C., Qiu, W., *et al.* (2022) The Dual Role of Glioma Exosomal microRNAs: Glioma Eliminates Tumor Suppressor miR-1298-5p via Exosomes to Promote Immunosuppressive Effects of MDSCs. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 426. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04872-z>

- [28] Pan, X., Fan, J., Peng, F., Xiao, L. and Yang, Z. (2022) SET Domain Containing 7 Promotes Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced PC12 Cell Inflammation and Oxidative Stress by Regulating Keap1/Nrf2/ARE and NF- κ B Pathways. *Bioengineered*, **13**, 7253-7261. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2045830>
- [29] Fu, J., Huang, Y. and Xian, L. (2022) LncRNA SNHG15 Regulates Hypoxic-Ischemic Brain Injury via miR-153-3p/SETD7 Axis. *Histology and Histopathology*, **37**, 1113-1125.