

血清miR-124、miR-132、miR-134对卒中后认知障碍的预测作用

李丽¹, 苏琪², 解忠祥², 刘婉琪³, 车峰远^{2*}

¹青岛大学第十一临床学院神经内科, 山东 青岛

²临沂市人民医院神经内科, 山东 临沂

³锦州医科大学, 辽宁 锦州

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月13日

摘要

背景: 卒中后痴呆是脑卒中后最常见的心理行为障碍并发症, 其增加了死亡率, 极大降低了卒中患者的生活质量。目前的研究认为, 血清微小RNA、氧化应激因子、血清代谢物等生物学标志物等危险因素均可作为PSCI的预警因子, 但尚无统一定论。因此亟须寻找新的诊断标志物和诊断方法以提升PSCI患者等的早期检出率。目的: 探讨miR-124、miR-132、miR-134对卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)的预测效能。方法: 选取2021年5月至2022年10月本院收治的67例脑梗死患者, 根据6个月内是否发生卒中后认知障碍分为PSCI组(n = 33)、卒中后认知正常(post-stroke cognitive normality, PSCN)组(n = 34), 同时收集36例健康对照组的样本。采用实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)方法检测miR-124、miR-132与miR-134的表达。ANOVA检验比较三组基线资料和miR-124、miR-132、miR-134与简易智力状态检查量表(MMSE)评分, 采用Pearson及偏相关性分析miR-124、miR-132、miR-134与MMSE评分相关性, 受试者工作特征曲线(ROC)分析miR-124、miR-132、miR-134预测PSCN的价值。结果: miR-124、miR-132、miR-134均在PSCI组的表达最高, 其次是PSCN组和健康对照组; PSCI组的MMSE评分最低, 其次是PSCN组和AMC组, 差异有统计学意义(P < 0.05); miR-124、miR-132、miR-134与MMSE评分呈负相关(P < 0.05); miR-124、miR-132、miR-134预测PSCI的AUC为0.902, 大于单一指标预测(P < 0.05)。结论: miR-124、miR-132、miR-134可作为临床评估脑梗死后PSCI发生风险的非侵入性指标, 有助于临床早期识别、干预, 以改善患者预后。

关键词

卒中后认知障碍, miR-124, miR-132, miR-134, 急性缺血性脑卒中, 神经缺损, ROC

Prediction of Post-Stroke Cognitive Impairment by Serum miR-124, miR-132, miR-134

*通讯作者。

文章引用: 李丽, 苏琪, 解忠祥, 刘婉琪, 车峰远. 血清 miR-124、miR-132、miR-134 对卒中后认知障碍的预测作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9050-9058. DOI: 10.12677/acm.2022.12101309

Li Li¹, Qi Su², Zhongxiang Xie², Wanqi Liu³, Fengyuan Che^{2*}

¹Department of Neurology, The 11th Clinical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 13th, 2022

Abstract

Background: Post-stroke dementia is the most common complication of psychological and behavioral disorders after stroke, which increases mortality and greatly reduces the quality of life of stroke patients. According to the current research, serum micro-RNA, oxidative stress factors, serum metabolites and other risk factors can be used as early warning factors of PSCI, but there is no unified conclusion. Therefore, there is an urgent need to find new diagnostic markers and diagnostic methods to improve the early detection rate of PSCI patients. **Objective:** To explore the predictive efficacy of miR-124, miR-132 and miR-134 in post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods:** Sixty-seven patients with cerebral infarction treated in our hospital from May 2021 to October 2022 were divided into PSCI group (n = 33) and post-stroke cognitive normality group (n = 34) according to the occurrence of post-stroke cognitive impairment within 6 months. At the same time, 36 healthy controls were collected. Real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-124, miR-132 and miR-134. The baseline data of the three groups and the scores of miR-124, miR-132, miR-134 and mini-mental state examination (MMSE) were compared by ANOVA test. Pearson and partial correlation were used to analyze the correlation between miR-124, miR-132, miR-134 and MMSE scores. The value of miR-124, miR-132 and miR-134 in predicting PSCI was analyzed by receiver working characteristic curve (ROC). **Results:** The scores of miR-124, miR-132 and miR-134 were the highest in PSCI group, followed by PSCI group and healthy control group, the MMSE score of PSCI group was the lowest, followed by PSCI group and AMC group, the difference was statistically significant (P < 0.05), miR-124, miR-132, miR-134 were negatively correlated with MMSE score (P < 0.05), and the AUC of PSCI predicted by miR-124, miR-132 and miR-134 was 0.902, which was higher than that predicted by single index (P < 0.05). **Conclusion:** miR-124, miR-132 and miR-134 can be used as non-invasive indexes to evaluate the risk of PSCI after cerebral infarction, which is helpful for early clinical identification and intervention to improve the prognosis of patients.

Keywords

Post-Stroke Cognitive Impairment, miR-124, miR-132, miR-134, Acute Ischemic Stroke, Neurological Deficit, ROC

Copyright © 2022 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. 前言

卒中是严重危害中国国民健康的重大慢性非传染性疾病, 是我国成人致死、致残的首位病因, 具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点[1]。卒中引起的血管性损伤可造

成不同程度的卒中后认知障碍[2]。卒中患者在卒中发生后6个月内,出现记忆力、执行功能、注意力、语言能力、视空间能力受损等认知障碍表现为主的综合征,称为卒中后认知障碍[3]。其总体发病率高达80.97% [4]。相关研究已证实,卒中可导致关键部位病变,如海马或脑白质病变、微出血等,造成皮质-皮质下环路结构和功能破坏[5],且此过程中某些生化指标的变化常早于临床症状变化,或可为临床评价脑梗死后PSCI风险提供参考。微小RNA(microRNA, miRNA)是具有调控基因表达作用的一种非编码小分子,由20~25个核苷酸组成[6],能在血清中稳定存在[7],近年相继有研究显示,微小RNA(miRNA)作为缺血性脑卒中炎症反应中重要的调控因子,参与缺血神经组织炎症反应的发生和调控,可能对缺血性脑卒中的神经保护具有潜在价值[8]。本研究探讨miR-124、miR-132、miR-134对PSCI的预测效能。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2021年5月至2022年11月本院收治的67例卒中患者,根据6个月内是否发生PSCI分为PSCI组(n=33)、PSCN组(n=34)。同时收集36例健康对照组的样本。所有受试者年龄在45岁到80岁之间。

PSCI的纳入标准是:1)研究对象有卒中病史和/或神经影像(CT或MRI)提供脑血管疾病的证据;2)认知障碍被判断为有血管原因,并且MMSE评分<27(对于受教育不超过12年的人,进行1分校正);3)引发认知障碍的卒中是患者第一次罹患卒中,发生时间不超过研究前1年;4)患者意识清楚,无明显智力障碍和语言理解障碍,视力及听力良好,能配合完成各种量表的测评。5)未曾服用影响认知的药物。6)征得参加本研究患者或家属的知情同意。

PSCN纳入标准与PSCI患者相同,但MMSE评分大于26分。

健康对照组纳入标准包括:1)没有认知功能损害的主诉;2)MMSE评分大于26。

卒中组的排除标准是:1)患有涉及脑器质性病变的神经系统疾病或全身系统疾病,包括Wernicke脑病、癫痫、颅脑外伤、中枢神经系统感染、系统性红斑狼疮、癌症等;2)伴有严重神经功能缺损(NIHSS评分大于10分)以及影响量表评估和不能配合研究的患者;3)患有精神疾病,如焦虑(HAMA量表评分大于等于7分)、抑郁(HAMD量表大于等于7分);4)有重度痴呆病史(临床诊断或治疗);5)对首次脑梗死的患者六个月后进行随访,排除复发性卒中;6)患者或家属拒绝配合全部研究过程。

健康对照组排除标准包括6个条件:1)痴呆症、脑血管疾病和其他可导致认知障碍的中枢神经系统疾病;2)符合卒中组的后5个条件。

2.2. 主要试剂与仪器

主要试剂与仪器Trizol试剂盒、反转录试剂盒(PrimeScript™ RT reagent Kit)、SYBR Green 实时荧光定量PCR试剂盒(2×SYBR Premix Ex Taq™ II)为日本Takara公司产品。氯仿、异丙醇及75%乙醇等均为国产分析纯试剂。氯化三苯基四氮唑(TTC)购自美国Amresco公司。梯度PCR仪(Biorad公司,美国)。实时定量(Real time)PCR仪(ABI 7500,美国)。超低温冰箱(Thermo公司,美国)。低温高速离心机(Heraeus,德国)。

2.3. 研究方法

2.3.1. 简易智力状态检查量表(MMSE)评分

MMSE量表是诊断PSCI患者的痴呆程度常用的评分量表和最常用的反映PSCI患者痴呆程度的评价量表[9]。包括时间定向力、地点定向力、即刻回忆、注意力及计算力等,最高分为30分,得分越高认知功能越高。

2.3.2. 抽血及 miRNA 的提取

抽血及 miRNA 的提取对每一位研究对象抽取 3 mL 外周血；取 0.3 mL，3000 r/min 离心分离血浆，置于 -80°C 冰箱保存待测。采用 TRIzol 法，利用 mirVanaPAIS miRNA 提取试剂盒进行 miRNA 提取，进行反转录则使用 TaqManmiRNA 反转录试剂盒进行，最后使用 TaqManmiRNA 检测试剂盒，采用 RT-PCR 检测 miR-124、miR-132、miR-134 的表达。以 miR-16-5p 为内参，用对数变换的 $2^{-\Delta\text{Ct}}$ 方法 ($\text{Log}_{10}2^{-\Delta\text{Ct}}$) 计算 miR 的相对表达[10]。循环 miR-16 是一种在人类血液中发现的内源性和丰富的 miRNA，由于其稳定性，经常被用作内部对照。 $-\Delta\text{Ct}$ 是通过从 miR-16 中减去目的 miRNA 的 Ct 值来计算的 ($-\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{miR16}} - \text{Ct}_{\text{miRNA}}$)。每个反应重复 3 次。

2.4. 观察指标

1) 收集研究对象临床资料，包括性别、年龄、受教育年限、糖尿病病史、高血压病史、吸烟史、房颤病史、高脂血症史等。2) 对比 PSCI 组、PSCN 组，健康对照组患者血清 miR-124、miR-132、miR-134 水平。3) 采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-124、miR-132、miR-134 诊断脑梗死后 PSCI 的价值。4) 采用 Spearman 线性相关性分析血清 miR-124、miR-132、miR-134 相对表达水平与 MMSE 评分的相关性。5) 应用 Logistic 二元回归拟合分析各指标联合的 ROC。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件处理研究数据。计数资料用例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用成组 ANOVA 检验与独立样本 t 检验。计算 Spearman 相关系数以估计 miR-132 水平与 MMSE 评分之间的相关性。通过绘制 ROC 曲线来评价血清 miR-124、miR-132、miR-134 相对表达水平的诊断效能。用最高的特异度和敏感度之和来确定最佳的诊断界点。当 $P < 0.05$ ，表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各 miRNAs 的人口学资料、生化指标和 Ct 值

各组的人口学资料、生化指标和 miRNAs 相对表达量如表 1 所示。健康对照组、PSCN 组和 PSCI 组之间在性别、年龄、受教育年限、吸烟史、糖尿病史、高脂血症及房颤史等方面上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。即健康对照组可看作年龄、性别、文化程度匹配的对照组 (age-matched controls, AMC)。AMC 组、PSCN 组和 PSCI 组之间的 MMSE 评分有显著差异 ($P < 0.05$)。MMSE 评分受性别、年龄和教育程度的影响。在本研究中，患者的性别、年龄和受教育程度没有显著差异，表明目前的结果不受上述因素的影响。以 miR-16 为内对照，标准化血清 miR-124、miR-132 与 miR-134 水平 ($\text{Log}_{10}2^{-\Delta\text{Ct}}$)。3 组间 miR-124、miR-132 与 miR-134 表达水平的差异有统计学意义 (ANOVA 检验, P 值 < 0.001)。在 PSCI 组和 PSCN 组之间、PSCI 组和 AMC 组之间以及 PSCN 组和 AMC 组的配对比较中，血清 miR-124、miR-132 与 miR-134 的表达水平有显著差异 (独立样本 t 检验, $P < 0.001$)。miR-124、miR-132、miR-134 均在 PSCI 组的表达最高，其次是 PSCN 组和 AMC 组。这些结果表明，与其他两组相比，PSCI 患者血清中 miR-124、miR-132、miR-134 的相对表达显著上调 ($P < 0.001$)。

3.2. 认知功能与 miR-132 水平的相关性

分析 MMSE 评分与血清 miR-124、miR-132、miR-134 水平的相关性。Spearman 相关分析结果显示，miR-124 的相对表达与 MMSE 评分呈负相关 ($r = -0.394, P < 0.001$)，miR-132 的相对表达与 MMSE 评分呈负相关 ($r = -0.494, P < 0.001$)，miR-134 的相对表达与 MMSE 评分呈负相关 ($r = -0.517, P < 0.001$)，见图 1。

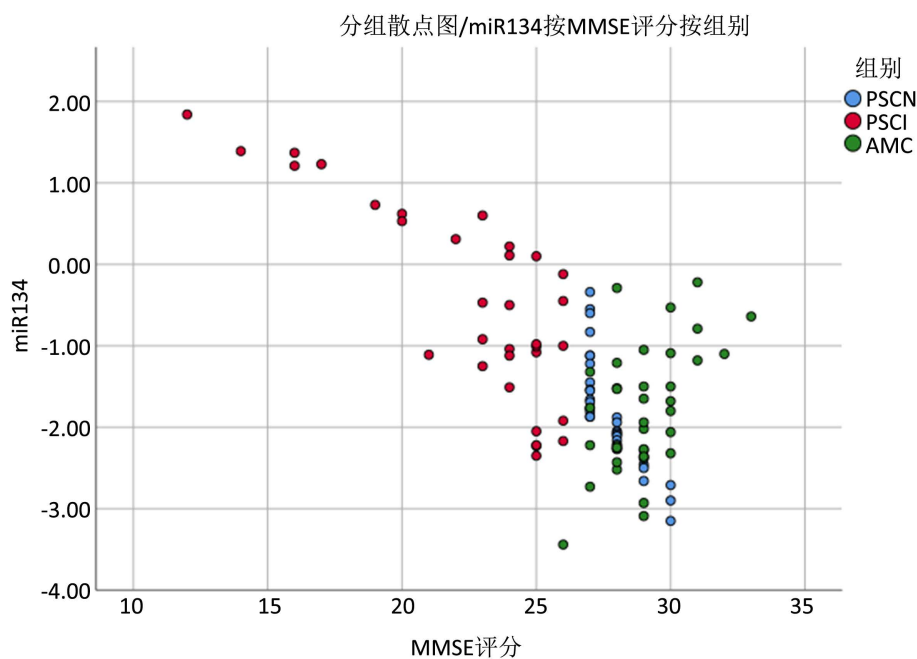
3.3. 对血管性痴呆患者进行治疗后预后 ROC 曲线

绘制各指标预测 PSCI 的 ROC, 结果显示, 血清 miR-124、miR-132、miR-134 相对表达水平预测 PSCI 的 AUC 分别为 0.851、0.895、0.831 ($P < 0.001$)。应用 Logistic 二元回归拟合分析各指标联合的 ROC, 结果显示, miR-124 + miR-132 + miR-134 预测 PSCI 的 AUC 为 0.902, 大于单一指标预测($P < 0.001$)。高血压 + miR-124 + miR-132 + miR-134 预测 PSCI 的 AUC 为 0.902, 与 miR-124 + miR-132 + miR-134 指标预测没有统计学差异。同型半胱氨酸(Hcy) + miR-124 + miR-132 + miR-134 预测 PSCI 的 AUC 为 0.902, 与 miR-124 + miR-132 + miR-134 指标预测没有统计学差异。见表 2、图 2。

Table 1. Comparison of general data and relative expression of serum miR in patients with AMC, PSCN and PSCI

表 1. AMC、PSCN 和 PSCI 组患者的一般资料和血清 miR 的相对表达量的比较

	AMC 组(n = 36)	PSCN 组(n = 34)	PSCI 组(n = 33)	P 值
性别(男/女)	18/18	16/17	17/17	0.990
年龄/岁	63.36 ± 8.92	64.15 ± 6.42	61.76 ± 10.38	0.611
受教育年限/年	6.67 ± 2.06	7.53 ± 1.73	7.06 ± 1.75	0.083
吸烟史[例(%)]	10 (27.8%)	9 (26.5%)	11 (33.3%)	0.806
糖尿病史[例(%)]	9 (25.0%)	12 (35.3%)	10 (30.3%)	0.643
高血压[例(%)]	10 (23.8%)	18 (52.9%)	19 (57.6%)	0.027
高脂血症[例(%)]	8 (22.2%)	12 (35.3%)	9 (27.3%)	0.473
房颤史[例(%)]	2 (5.6%)	4 (11.8%)	9 (8.7%)	0.653
miR-124	-1.49 ± 1.13	-1.71 ± 0.70	-0.20 ± 1.14	<0.001
miR-132	-1.42 ± 1.14	-1.81 ± 0.63	-0.29 ± 1.00	<0.001
miR-134	-1.63 ± 1.06	-1.68 ± 0.96	-0.31 ± 1.20	<0.001



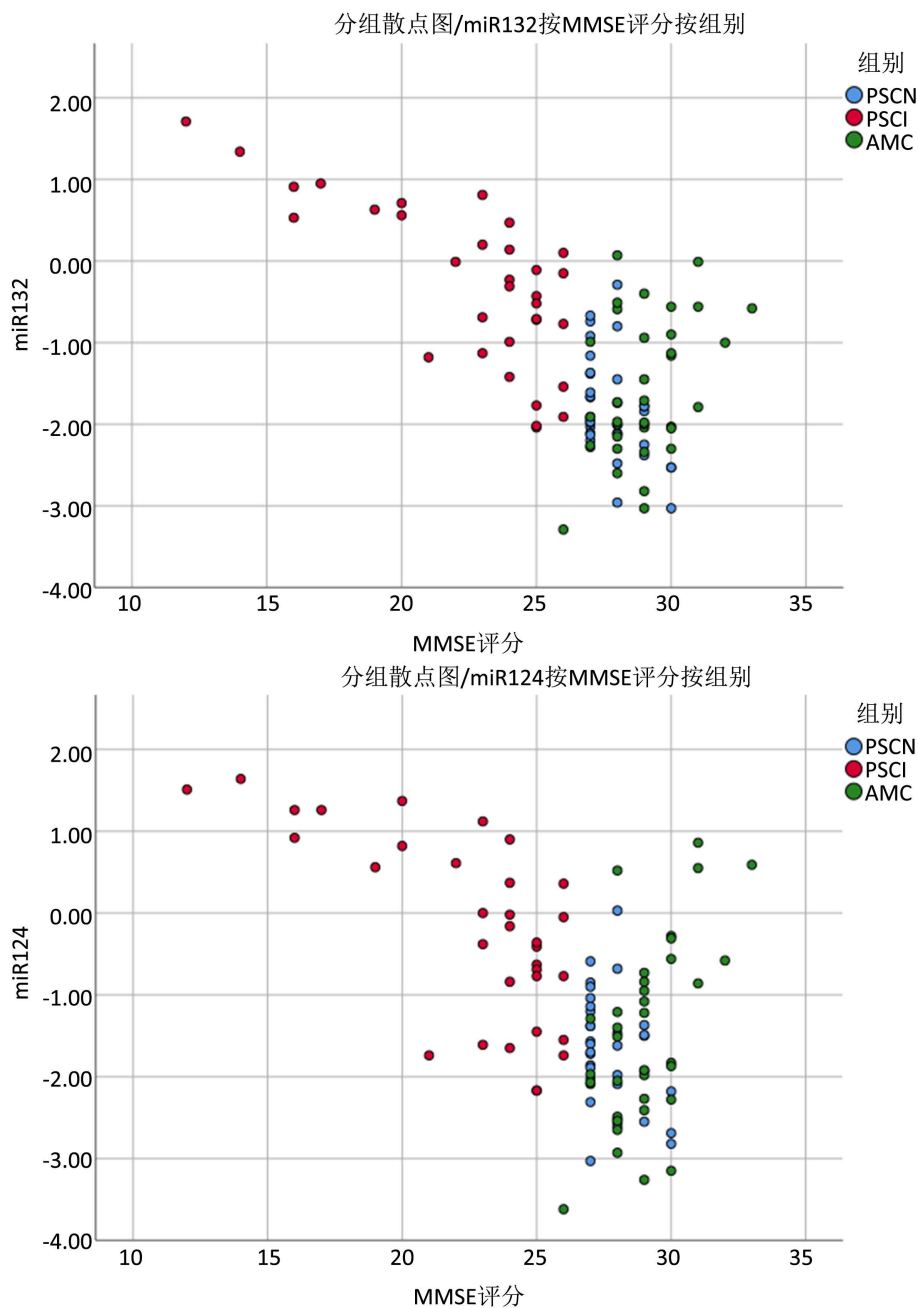


Figure 1. Correlation between MMSE score and serum levels of miR-124, miR-132 and miR-134
图 1. MMSE 评分与血清 miR-124、miR-132、miR-134 水平的相关性

Table 2. Relative expression levels of serum miR-124, miR-132 and miR-134 predict the prognosis of patients with vascular dementia after treatment

表 2. 血清 miR-124、miR-132、miR-134 相对表达水平预测血管性痴呆患者治疗后预后效果

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
miR-124	0.851	0.759~0.944	-0.845	0.758	0.912	<0.001
miR-132	0.895	0.821~0.969	-1.275	0.818	0.824	<0.001
miR-134	0.831	0.731~0.931	-1.115	0.727	0.882	<0.001
联合	0.902	0.823~0.981		0.788	0.970	<0.001

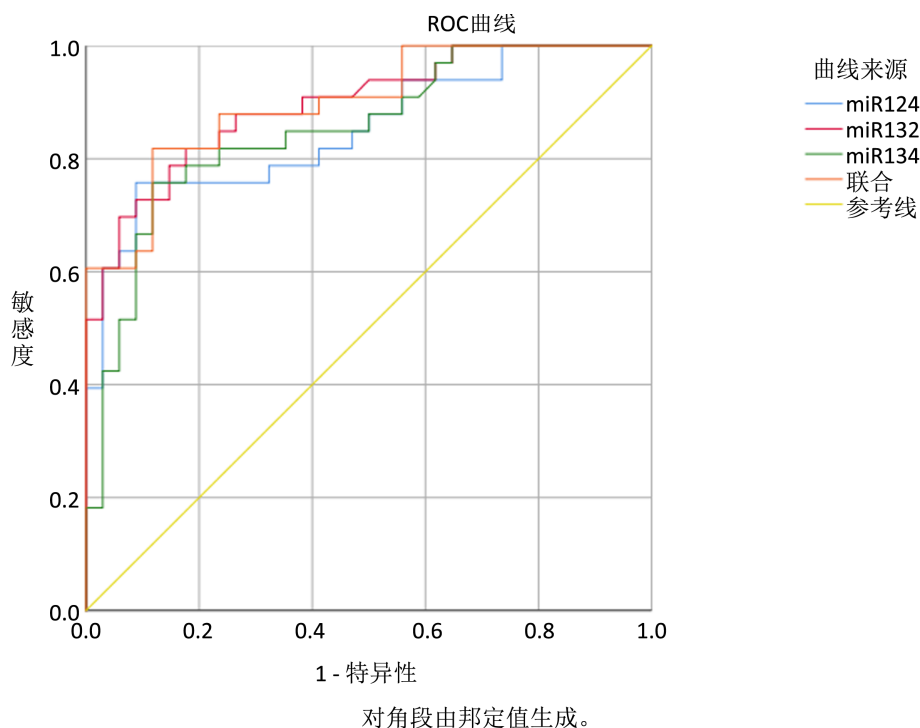


Figure 2. ROC curve of prognosis after treatment in patients with post-stroke cognitive impairment
图 2. 卒中后认知障碍患者治疗后预后 ROC 曲线

4. 讨论

我国卒中后认知障碍非痴呆患者 1.5 年的病死率为 8%，而一旦发展为晚期的卒中后痴呆，其 1.5 年的病死率升高至 50% [8]。因此，在早期识别 PSCI 患者并进行有效干预是改善患者预后的有力的措施。

miRNA 广泛存在于真核生物中，能够参与早期胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡及造血调控等生理过程，是机体内重要的基因表达调控因子。miRNAs 在神经系统中大量表达，与脑神经的发育、脑细胞的发育及突触的功能有极大的关系 [11]。且人们普遍认为，循环中的 miRNAs 与大脑 miRNA 有关 [12]。

本研究中，PSCI 组 miR-124、miR-132、miR-134 的相对表达水平高于 PSCN 组。且差异有统计学意义 ($P < 0.001$)，提示 PSCI 组的 miR-124、miR-132 及 miR-134 水平更高。由此可见，PSCI 的发生与患者外周血 miR-124、miR-132、miR-134 的相对表达水平升高有关。ROC 曲线分析发现，在预测卒中后血管性痴呆的发生时，血清 miR-124 相对表达水平敏感度为 75.8%，特异性为 91.2%；血清 miR-132 相对表达水平敏感度为 81.8%，特异性为 82.4%；血清 miR-134 相对表达水平敏感度为 72.7%，特异性为 88.2%。由此可见，PSCI 患者血清 miR-124、miR-132、miR-134 可作为 PSCI 的独立危险因素并预测 PSCI 的发生。

miR-124 属于中枢神经系统中具特异性的 miRNA [13]，能够促进小胶质细胞、巨噬细胞转化为 M2 表型，从而避免神经元损伤 [14]，在脑部的发育及神经的调控中发挥着重要作用。王小林 [15] 等人发现，血管性痴呆的发生与患者外周血 miR-124 的相对表达水平升高有关。谢民 [16] 等人的研究显示，miR-124 大量表达时，能够通过靶向抑制 STAT3 消除氧化低密度脂蛋白诱导的人主动脉内皮细胞凋亡，对脑神经与脑细胞的血液灌注进行改善。张敬烜 [17] 等人发现 MicroRNA-124 通过下调下游靶基因 PTEN 促进脑缺血损伤小鼠神经轴突生长和运动功能恢复。因此，我们可以猜测，当患者出现 PSCI 时，miR-124 表达水平的升高，可能是机体对于大脑的一种保护。对此，在治疗的过程中，可根据 PSCI 患者 miR-124 表达水

平的测定结果,及时更改治疗方式,及时控制患者治疗过程不良因素的发生,提高其治疗效果。

miR-132 是从非编码 RNA 的内含子转录而来的,已经被证明可以改变神经元的形态和突触的生理功能。Huang [10]等发现在 PSCI 患者中血清 miR-132 明显升高,且患者的 MMSE 评分与血清 miR-132 水平呈负相关。Xie [18]等使用定量实时 PCR 法检测血清中与阿尔茨海默病相关的 7 种循环 miRNA 发现,miR-132 在轻度认知障碍患者血清中显著升高。在阿尔茨海默病患者中,miR-132 在患者的大脑和脑脊液中下调,而在他们的血清和血浆中上调[19]。虽然血清 miRNAs 的来源和控制血清 miRNAs 生物发生的机制仍有待探索,但 miRNAs 可能通过受疾病影响的血细胞或组织/细胞的活跃分泌进入循环[20]。因此可推测 PSCI 患者血清 miR-132 表达上调可能与脑和脑脊液 miR-132 表达下调有关,这可能影响卒中后的认知功能。

MiR-132 和 miR-134 是在学习和记忆背景下研究最多的两个 miRNAs [21]。最近的一项 miRNA 图谱研究显示,miR-134 在 PSCI 患者样本中表达上调[22]。在海马神经元中过表达 miR-134 导致树突大小减少,而且 miR-134 也被证明参与体内树突的发生,促进其在突触发育和可塑性中的作用。此外,miR-134 被证明通过 Sirtuin1-CREB-BDNF 通路在海马中介导 LTP 和突触可塑性。Jun Gao [23]等人的研究表明,在脑特异性缺乏基因 SIRT1 催化活性的突变小鼠中观察到的记忆和突触可塑性的损害至少部分是通过 miR-134 的上调以及由此导致的 miR-134 靶基因的翻译抑制来介导的。因此可推测 PSCI 患者血清 miR-134 表达上调可能是机体对于大脑的一种保护。

综上所述,miR-124、miR-132、miR-134 在 PSCI 患者血清中明显上调,提示其可能与卒中后认知障碍疾病的发生和病情发展有关。而且 miR-124、miR-132、miR-134 的表达与卒中后认知功能有很大的相关性,miR-124、miR-132、miR-134 可能是 PSCI 的危险标志物。然而,本研究仅初步探究 miR-124、miR-132 与 miR-134 在 PSCI 患者血清中的表达关系,具体生物学机制仍需继续深入研究。另外,本研究样本例数较少,需扩大样本容量以进行深入研究,以期 PSCI 患者的临床治疗提供进一步参考依据。

利益冲突

本文无利益冲突。

作者贡献

李丽进行研究的实施与可行性分析、数据收集、统计学处理、结果的分析与解释,撰写论文;苏琪进行论文的修订;解忠祥负责文章的质量控制及审校;刘婉琪进行数据整理;车峰远进行文章的构思与设计,对文章整体负责,监督管理。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] 张钱林,鲁平,张杰文.血清脂蛋白相关磷酸酶 A2 与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性[J].中华医学杂志,2018,98(15):1171-1175.
- [3] 张帅康.《卒中后认知障碍管理专家共识 2021》发布[N].人民政协报,2021-07-21(005).
- [4] Qu, Y., Zhuo, L., Li, N., et al. (2015) Prevalence of Post-Stroke Cognitive Impairment in China: A Community-Based, Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 10, e0122864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122864>
- [5] 张雪玲,王黎明,陈念东,等. miR-132 调控神经环路-突触可塑性与改善卒中后痴呆的机制研究[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(12):1080-1083.
- [6] Andrade, G.M., Bomfim, M.M., Del Collado, M., et al. (2019) Oxygen Tension Modulates Extracellular Vesicles and Its miRNA Contents in Bovine Embryo Culture Medium. *Molecular Reproduction and Development*, 86, 1067-1080. <https://doi.org/10.1002/mrd.23223>

- [7] Xiao, Y. and Macrae, I.J. (2019) Toward a Comprehensive View of MicroRNA Biology. *Molecular Cell*, **75**, 666-668. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.001>
- [8] 杨帆, 李兴义, 满劲进, 等. 卒中后认知障碍早期预测因素的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(4): 218-21.
- [9] Zhu, Y., Zhao, S., Fan, Z., *et al.* (2020) Evaluation of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment for Predicting Post-Stroke Cognitive Impairment during the Acute Phase in Chinese Minor Stroke Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article No. 236. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00236>
- [10] Huang, S., Zhao, J., Huang, D., *et al.* (2016) Serum Mir-132 Is a Risk Marker of Post-Stroke Cognitive Impairment. *Neuroscience Letters*, **615**, 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.028>
- [11] 王雪清, 李文新. miRNA 在乳腺癌中的研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(4): 301-304+316.
- [12] Liu, D.Z., Tian, Y., Ander, B.P., *et al.* (2010) Brain and Blood MicroRNA Expression Profiling of Ischemic Stroke, Intracerebral Hemorrhage, and Kainate Seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **30**, 92-101. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.186>
- [13] 凌加平, 郭芳. 1.5 t Mri 联合血浆 mir-124 对急性脑卒中患者的临床诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(2): 11-13.
- [14] Periyasamy, P., Liao, K., Kook, Y.H., *et al.* (2018) Cocaine-Mediated Downregulation of Mir-124 Activates Microglia by Targeting KLF₄ and TLR₄ Signaling. *Molecular Neurobiology*, **55**, 3196-3210. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0584-5>
- [15] 王小林, 邵宏敏. mir-124 在血管性痴呆患者血清中表达差异及其意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 489-493.
- [16] 谢民, 李社芳, 邢海燕, 等. mir-124 靶向调控 Stat3 调节动脉粥样硬化中血管内皮细胞的生物学特性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 161-165.
- [17] 张敬焜, 戴舒惠. MicroRNA-124 通过调控 Pten 促进脑缺血损伤小鼠神经轴突生长和运动功能恢复[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(14): 1478-1485.
- [18] Xie, B., Zhou, H., Zhang, R., *et al.* (2015) Serum mir-206 and mir-132 as Potential Circulating Biomarkers for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **45**, 721-731. <https://doi.org/10.3233/JAD-142847>
- [19] Cogswell, J.P., Ward, J., Taylor, I.A., *et al.* (2008) Identification of miRNA Changes in Alzheimer's Disease Brain and CSF Yields Putative Biomarkers and Insights into Disease Pathways. *Journal of Alzheimer's Disease*, **14**, 27-41. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14103>
- [20] 冯婷婷, 马英. 缺血性脑卒中后炎症反应中 microRNA 的神经保护作用及其机制研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(6): 696-700.
- [21] Liu, W., Wu, J., Huang, J., *et al.* (2017) Electroacupuncture Regulates Hippocampal Synaptic Plasticity via mir-134-Mediated Limk1 Function in Rats with Ischemic Stroke. *Neural Plasticity*, **2017**, Article ID: 9545646. <https://doi.org/10.1155/2017/9545646>
- [22] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- [23] Gao, J., Wang, W.Y., Mao, Y.W., *et al.* (2010) A Novel Pathway Regulates Memory and Plasticity via Sirt1 and miR-134. *Nature*, **466**, 1105-1109. <https://doi.org/10.1038/nature09271>