

. 论 著 .

血清 miR-122-5p 水平与短暂性脑缺血发作病人预后的关系

李琳琳 喻 明 崔文娟 徐 磊 庞洪波 张运伟

【摘要】目的 探讨短暂性脑缺血发作(TIA)病人血清 miR-122-5p 水平变化及其在病人预后评估中的作用。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 TIA 病人 150 例,采集空腹静脉血检测血清 miR-122-5p 水平。根据入院 ABCD2 评分分为高危、中危、低危组。以发病 90 d 内发生脑梗死或死亡、与症状相关的大动脉狭窄 $\geq 50\%$ 或心源性栓子需要抗凝治疗为主要结局衡量终点事件。**结果** 150 例中,低危组 49 例,中危组 71 例,高危组 20 例。150 例中,41 例(27.33%)出现终点事件,其中脑梗死 10 例,死亡 1 例,大动脉狭窄 $\geq 50\%$ 有 21 例,心源性血栓需抗凝治疗 9 例;其余 109 例(72.67%)无终点事件情况发生。血清 miR-122-5p 水平与病人 ABCD2 评分呈正相关($r=0.784, P<0.05$)。发生终点事件 TIA 病人血清 miR-122-5p 明显高于无终点事件病人($P<0.05$),其中症状相关的大动脉狭窄 $\geq 50\%$ 病人、脑卒中/死亡病人血清 miR-122-5p 水平均明显增高($P<0.05$),而心源性栓子需抗凝治疗病人血清 miR-122-5p 水平无明显变化($P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 miR-122-5p 水平增高是 TIA 病人发生终点事件的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** TIA 病人血清 miR-122-5p 水平与 ABCD2 评分呈正相关;血清 miR-122-5p 水平增高提示 TIA 病人预后不良。

【关键词】 短暂性脑缺血发作;ABCD2 评分;miR-122-5p;预后
【文章编号】 1009-153X(2020)10-0686-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; Q 786

Relationship between serum miR-122-5p level and prognosis of patients with transient ischemic attack
LI Lin-lin¹, YU Ming², CUI Wen-juan¹, XU Lei¹, PANG Hong-bo¹, ZHANG Yun-wei¹. 1. Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining 629000, China; 2. Department of Neurology, Department of Clinical Medicine, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

【Abstract】 Objective To explore the change of serum miR-122-5p level in patients with transient ischemic attack (TIA) and its role in the evaluation of patients' prognosis. **Methods** The serum level of miR-122-5p was detected in 150 patients with TIA who were admitted to our hospital from January 2013 to January 2016 by real-time quantitative PCR. The patients were divided into low, medium and high risk groups according to ABCD2 score at admission. The primary endpoint included: cerebral infarction or death, symptom-related large artery stenosis $\geq 50\%$, or cardiogenic embolus requiring anticoagulation therapy within 90 days of onset. **Results** Of 150 patients, 49 patients were in low-risk group, 71 in medium-risk group, and 20 in high-risk group. Of 150 patients, 41 patients (27.33%) had an end-point event, including 10 patients with cerebral infarction, 1 death, 21 with aortic stenosis $\geq 50\%$, and 9 with cardiogenic thrombosis requiring anticoagulation. The serum miR-122-5p level was significantly positively correlated with the ABCD2 score ($r=0.784, P<0.05$). The serum level of miR-122-5p in patients with end-point event was significantly higher than that in patients with no end-point event ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that increased serum miR-122-5p level was an independent risk factor for the end-point event in TIA patients ($P<0.05$). **Conclusions** Serum miR-122-5p level in TIA patients is positively correlated with the ABCD2 score. The increase in serum miR-122-5p level indicates poor prognosis of TIA patients.

【Key words】 Transient ischemic attacks; miR-122-5p; ABCD2 score; Prognosis

在缺血性脑卒中(ischaemic stroke, IS)溶栓治疗时间窗内很难区分短暂性脑缺血发作(transient ischaemic attack, TIA)和 IS^[1]。尽管可以利用最新成

像技术在时间窗内诊断 TIA,但是这些方法的复杂性和高成本限制了它们的广泛使用。多种基于血液的标记物用于 TIA 的诊断,但预测价值有限^[2]。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是非编码的 20~24 个核苷酸的 RNA,通过与靶 mRNA 结合参与基因表达的转录后调节^[3]。研究发现,TIA 大鼠血浆 miR-122-5p 水平明显增高^[4]。本文探讨 TIA 病人血清 miR-122-5p 水平变化及其对病人预后的预测价值。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.10.009
作者单位: 629000 四川,遂宁市中心医院神经内科(李琳琳、崔文娟、徐磊、庞洪波、张运伟);563003 贵州,遵义医学院临床医学系神经病学教研室(喻明)
通讯作者:张运伟, E-mail: 86231457@qq.com

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 TIA 病人 150 例,其中男 85 例,女 65 例;年龄 34~80 岁,平均(67.3±10.3)岁。

1.2 血清 miR-122-5p mRNA 检测 取空腹静脉血 3 ml,5 000 转/min、5 cm 半径进行离心 10 min,分层后取上层血清储存在-80 ℃冰箱中待用。使用 TRIzol 试剂提取待测血清总 RNA,使用 Mir-X™ miRNA First-Strand Synthesis Kit(日本 TaKaRa 公司)进行逆转录:37 ℃ 60 min 和 85 ℃ 5 s。SYBR Green(日本 TaKaRa 公司)用作荧光分子,U6(日本 TaKaRa 公司)内源对照进行标准化,并使用 Roche LightCycler 480 系统(德国 Roche 公司)进行 qRT-PCR。所有程序均根据制造商提供的方案进行。通过 LightCycler 480 软件分析扩增曲线,解链曲线和循环阈值(Ct)值。使用 LightCycler 480 软件 1.5.0(德国 Roche 公司)分析数据。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法定量 miR-122-5p mRNA 相对表达量。

1.3 随访方式 双侧颈部血管彩色超声多普勒检查确定血管狭窄,心脏彩色超声多普勒检查确定有无心源性栓子。以电话或门诊形式进行随访,以发病 90 d 内发生脑梗死或死亡、与症状相关的大动脉狭窄≥50%或心源性栓子需要抗凝治疗为主要结局衡量终点事件。

1.4 ABCD2 评分 入院时或 TIA 发作后进行 ABCD2 评分^[5]:年龄≥60(1分);血压≥140/90 mm Hg(1分);临床特征-单侧肢体无力(2分),言语障碍而无肢体异常(1分);症状持续时间≥60 min(2分),10~59 min(1分),<10 min(0分);糖尿病(1分);总分 0~7 分,0~3 分为低危组,4~5 分为中危组,6~7 分为高危组。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析和 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;Spearman 相关系数分析血清 miR-122-5p 与病人 ABCD2 评分相关性;多因素 logistic 回归分析检验 TIA 预后的危险因素;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 终点事件情况 150 例 TIA 中,41 例(27.33%)出现终点事件,其中脑梗死 10 例,死亡 1 例,大动脉狭窄≥50%有 21 例,心源性血栓需抗凝治疗 9 例;其余 109 例(72.67%)无终点事件情况发生。

2.2 血清 miR-122-5p 与病人 ABCD2 评分的关系 150 例中,低危组 49 例,中危组 71 例,高危组 20 例;

高危组血清 miR-122-5p 水平明显高于中危组(*P*<0.05,图 1),而中危组明显高于低危组(*P*<0.05,图 1)。血清 miR-122-5p 水平与 TIA 病人 ABCD2 评分呈正相关(*r*=0.784,*P*<0.05)。

2.3 TIA 病人预后影响因素 单因素分析显示,高血压、糖尿病史、症状持续时间与 TIA 病人发生终点事件明显相关(*P*<0.05;表 1)。而发生终点事件 TIA 病人血清 miR-122-5p 明显高于无终点事件病人(*P*<0.05,图 2),其中症状相关的大动脉狭窄≥50%病人、脑卒中/死亡病人血清 miR-122-5p 水平均明显增高(*P*<0.05,图 2),而心源性栓子需抗凝治疗病人血清 miR-122-5p 水平无明显变化(*P*>0.05,图 2)。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 miR-122-5p 水平增高是 TIA 病人发生终点事件的独立危险因素(*P*<0.05;表 2)。

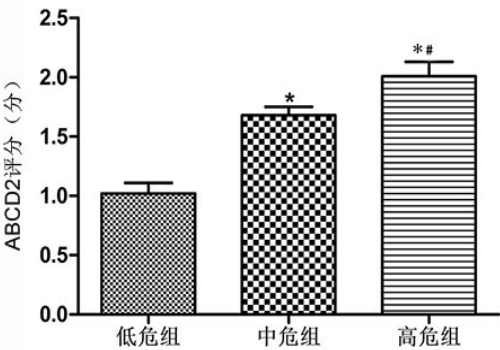


图 1 短暂性脑缺血发作病人血清 miR-122-5p 水平与病人 ABCD2 评分的关系
与低危组相应值比较,* *P*<0.05;与中危组相应值比较,# *P*<0.05

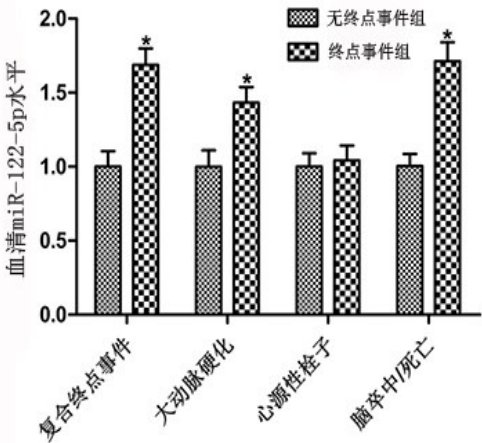


图 2 发生终点事件短暂性脑缺血发作病人血清 miR-122-5p 水平变化
与终点事件组相应值比,* *P*<0.05

表 1 短暂性脑缺血发作病人发生终点事件的危险因素单因素分析结果

危险因素	终点事件组	无终点事件组
年龄(岁)	69.2±6.4	66.4±5.9
男性(例)	22(53.7%)	63(57.8%)
高血压史(例)	34(82.9%)*	60(55.0%)
糖尿病史(例)	18(43.9%)*	23(21.1%)
临床症状(例)	30(73.2%)*	52(47.7%)
临床症状持续时间		
≥60 min	31(75.6%)*	55(50.5%)
10~59 min	6(14.6%)	28(25.7%)
<10 min	4(9.8%)	26(23.9%)

注:与无终点事件组相应比值,**P*<0.05

表 2 短暂性脑缺血发作病人发生终点事件的危险因素多因素 logistic 回归分析结果

危险因素	<i>P</i> 值	比值比(95%置信区间)
高血压	0.678	1.125(0.248~1.759)
糖尿病	0.664	1.036(0.236~1.709)
症状持续时间	0.582	1.238(0.492~2.042)
血清 miR-122-5p 水平增高	<0.001	9.041(2.589~18.684)

3 讨论

TIA 可使病人从缺血耐受状态向临床沉默性梗死转化,因此 TIA 被认为是 IS 的主要危险因素之一^[6]。本文结果显示 TIA 病人血清 miR-122-5p 水平增高与大动脉狭窄、脑卒中有关系,还随 ABCD2 评分增加而显著增加,血清 miR-122-5p 水平增高提示 TIA 预后不良。研究表明,miR-122-5p 在各种人类疾病中起着重要作用。miR-122-5p/miR-133b 可作为急性心肌梗死的特异性早期预后生物标志物,此外,miR-122-5p 在心力衰竭的病理生理学中也起到重要作用^[7]。另外,miRNA 也与免疫反应和脑缺血反应有关,在各种 miRNA 中,miR-122-5p 也是炎症相关的 miRNA,通过调控核转录因子 κB 在血脂异常和细胞凋亡的发病机制中起重要作用^[8]。这可能是

miR-122-5p 影响 TIA 病人预后的重要机制之一。总之,TIA 病人血清 miR-122-5p 水平与 ABCD2 评分呈正相关;血清 miR-122-5p 水平增高提示 TIA 病人预后不良。

【参考文献】

[1] Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, *et al.* Biomarkers and mortality after transient ischemic attack and minor ischemic stroke: population-based study [J]. Stroke, 2015, 46(3): 659-366.

[2] 吴 洁. 有氧运动通过增加循环 miR-122-5p 促进血管新生[D]. 空军军医大学, 2019.

[3] 袁 琳, 张建洁, 陈 雪, 等. MicroRNA-122-5p 与 MicroRNA-199a-5p 在 EMS 病人血清的表达及临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 48-52.

[4] Li DB, Liu JL, Wang W, *et al.* Plasma exosomal mirna-122-5p and mir-300-3p as potential markers for transient ischaemic attack in rats [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 2(6): 10.

[5] Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, *et al.* ABCD2 score and secondary stroke prevention: Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged [J]. Neurology, 2015, 85(4): 373-380.

[6] Johnston SC. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks: data from the Northern California TIA Study [J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2680-2682.

[7] Naderi M, Pazouki A, Arefian E, *et al.* Two Triacylglycerol pathway genes, ctdnep1 and lpin1, are down-regulated by HSA-miR-122-5p in hepatocytes [J]. Arch Iran Med, 2017, 20(3): 165-171.

[8] 李东斌. 血浆外泌体源性 miR-122-5p 和 miR-300-3p 作为诊断大鼠短暂性脑缺血发作潜在标记物的研究[D]. 广西医科大学, 2018.

(2019-12-26 收稿, 2020-08-24 修回)

撤稿声明

本刊 2015 年 2 月第 20 卷第 2 期刊登的综述《星形胶质细胞在颞叶癫痫发病过程中的作用研究进展》(中国临床神经外科杂志, 2015, 20(2): 122-124.)一文, 作者要求撤稿, 现声明予以撤稿。

《中国临床神经外科杂志》编辑部
2020 年 10 月 15 日