

# 颅内动脉狭窄患者血清中 6 个 miRNAs 的差异表达及意义\*

袁平<sup>1</sup> 李其玲<sup>2</sup> 周阳<sup>3,4</sup> 李经纶<sup>1</sup> 周翔宇<sup>3</sup>

(1. 西南医科大学附属神经内科, 四川 泸州 646000; 2. 隆昌市人民医院神经内科, 四川 隆昌 642150;

3. 西南医科大学附属甲状腺血管外科, 四川 泸州 646000; 4. 德阳市人民医院血管外科, 四川 德阳 618000)

**【摘要】** 目的 探讨颅内动脉狭窄和严重程度与血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-125a-5p、miR-186-5p、miR-208b-3p 水平之间的相关性。方法 选取 2018 年 9 月~2018 年 12 月西南医科大学附属神经内科收治的缺血性脑卒中患者 99 例, 依据脑血管造影(DSA)结果分为对照组(颅内动脉无狭窄, NOCS 组,  $n=33$ )和狭窄组( $n=66$ )。狭窄组按狭窄部位分为 ICAS 组(单纯颅内动脉狭窄,  $n=24$ )、ECAS 组(单纯颅外动脉狭窄,  $n=18$ )、COMS 组(颅内动脉均有狭窄,  $n=24$ ); 按狭窄程度分为轻度、中度、重度狭窄组。RT-PCR 检测各组血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-125a-5p、miR-186-5p、miR-208b-3p 的水平, 并分析其临床相关性。结果 与对照组比较, 狭窄组患者的临床血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p 和 miR-186-5p 表达水平均明显升高, miR-125a-5p 的表达水平明显降低(均  $P<0.05$ ), 两组患者血清 miR-208b-3p 表达水平无统计学差异( $P>0.05$ )。重度狭窄组患者血清中 miR-17-5p 的表达水平高于轻度狭窄组, miR-27b-3p 的水平高于轻度、中度狭窄组, 而 miR-125a-5p 明显低于轻度狭窄组(均  $P<0.05$ )。轻、中、重度狭窄组 miR-92a-3p 均有差异表达( $P<0.05$ ), 而 miR-186-5p 在不同狭窄程度组间比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。COMS 组血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-125a-5p 和 miR-186-5p 表达水平与 ICAS 组、ECAS 组比较无统计学差异(均  $P>0.05$ )。结论 血清 miRNAs 在缺血性脑卒中患者中发生明显变化, miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p、miR-125a-5p 表达水平与颅内动脉狭窄密切相关, 且 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-125a-5p 表达水平与颅内动脉狭窄程度存在相关性, 可望为诊断颅内动脉狭窄提供新的生物标志物。

**【关键词】** 颅内动脉狭窄; 血清 miRNAs; 缺血性脑卒中; 相关性

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.022

## Differential expression and significance of six miRNAs in serum of patients with intracranial and extracranial artery stenosis

YUAN Ping<sup>1</sup>, LI Qilin<sup>2</sup>, ZHOU Yang<sup>3,4</sup>, LI Jinglun<sup>1</sup>, ZHOU Xiangyu<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. Department of Neurology, Longchang People's Hospital, Longchang 642150, Sichuan, China;

3. Department of Thyroid Vascular Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

4. Department of Vascular Surgery, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective** Clinical data of patients with ischemic stroke were analyzed to detect the level of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, miR-125a-5p, miR-186-5p, miR-208b-3p in serum and analyze the correlation between the stenosis and severity of the intracranial and extracranial arteries and the above miRNAs. **Methods** Ninety-nine patients in the Department of Neurology of The Affiliated Hospital of Southwest Medical University who were diagnosed with ischemic stroke were divided into a simple intracranial artery stenosis group ( $n=24$ ) and a simple extracranial artery stenosis group ( $n=18$ ) according to the scope of vascular stenosis, intracranial and extracranial artery stenosis group

基金项目:四川省科技厅省级科技计划项目(2018JY0408)

通信作者:周翔宇, E-mail:xiangyuzhou971@vip.126.com

引用本文:袁平,李其玲,周阳,等.颅内动脉狭窄患者血清中 6 个 miRNAs 的差异表达及意义[J].西部医学,2022,34(3):429-433. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.022

( $n=24$ ), and intracranial and extracranial artery stenosis group ( $n=33$ ). RT-PCR was used to detect the levels of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, miR-125a-5p, miR-186-5p, miR-208b-3p in the serum of each group, and analyze the levels of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, miR-125a-5p, miR-186-5p, and miR-208b-3p. Clinical relevance. **Results** Compared with the control group, the expressions of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, and miR-186-5p in the clinical serum of patients with intracranial artery stenosis were significantly increased, while in the cranial artery stenosis group, the expression of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, and miR-186-5p were significantly increased. In the external artery stenosis group, the expression level of miR-125a-5p was significantly reduced ( $P<0.05$ ). In the serum of patients with severe stenosis, the expression level of miR-17-5p was only higher than that of mild stenosis group, the level of miR-27b-3p was higher than that of mild and moderate stenosis group, while miR-125a-5p was significantly higher Lower than the mild stenosis group. There was a differential expression of miR-92a-3p in the mild, moderate, and severe groups, but there was no statistical difference in miR-186-5p between the groups with different degrees of stenosis. Comparing the intracranial and extracranial artery stenosis group with the simple intracranial artery or extracranial artery stenosis group, the expression levels of miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p and miR-186-5p in the former's serum were significantly higher than The latter two are high. **Conclusion** Serum miRNAs change significantly in patients with ischemic stroke. miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-186-5p, miR-125a-5p are closely related to intracranial and extracranial artery stenosis, while miR-17-5p, miR-27b-3p, miR-92a-3p, miR-125a-5p are correlated with the degree of intracranial and extracranial artery stenosis, and it is expected to provide new molecular markers for the diagnosis of intracranial and extracranial artery stenosis.

**【Key words】** Intracranial and extracranial artery stenosis; Serum miRNAs; Ischemic stroke; Correlation

脑卒中是全球主要的致残及死亡病因之一,缺血性卒中更是占到所有急性卒中的 87%,颅内外动脉狭窄是其 主要诱发因素<sup>[1]</sup>。miRNAs (小型非编码 RNA) 逐渐成为中风发病机制中的关键因素,并参与关键代谢的调控、炎症和血管生成<sup>[2]</sup>。研究显示,miRNAs 可以介导动脉粥样硬化的发生和发展,从而致使颅内外动脉狭窄,其主要是通过调控脂质代谢,影响血管平滑肌细胞的增殖、迁徙以及细胞外基质的合成与降解等表型功能实现的<sup>[3]</sup>。但有关 miRNAs 在颅内外动脉狭窄患者中的作用仍有待进一步证实。因此,本研究旨在探讨颅内外动脉狭窄患者血清中一系列 miRNAs 的表达水平并分析其临床相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月~2018 年 12 月西南医科大学附属医院神经内科收治的 99 例急性缺血性脑卒中患者。其中,男性 74 例,女性 25 例,平均(60.19±9.96)岁。依据脑血管造影(Angiography, DSA)结果分为对照组(颅内外动脉无狭窄, NOCS 组,  $n=33$ )和狭窄组( $n=66$ )。狭窄组按狭窄部位分为 ICAS 组(单纯颅内动脉狭窄,  $n=24$ )、ECAS 组(单纯颅外动脉狭窄,  $n=18$ )、COMS 组(颅内外动脉均有狭窄,  $n=24$ );按狭窄程度分为轻度、中度、重度狭窄组。纳入标准:①诊断明确的缺血性脑卒中患者按照《2014 年中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》临床诊断标准。②诊断明确的颅内外动脉狭窄患者按照《2015 中国缺血性脑血管病血管介入诊疗指南》临床诊断标准。③患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①血液病、动静脉畸形、动脉炎、动脉剥离、恶性肿瘤等非动脉粥样硬化因素引起的缺血性脑卒中。②由心源性栓塞或其他明确栓子引起脑栓塞的患者。③严重心、肝、肾功能不全患者。④任何原因导致不能或不愿配合检查的患者。本研究通过西南医科大学附属医院伦理委员会审批。

## 1.2 方法

1.2.1 标本收集 采集脑卒中患者静脉血约 3 mL,放入含 EDTA 的试剂管中,并迅速以 3000 r/min 离心 15 min。之后,无酶 EP 管中收集上清 200  $\mu$ L,转移至-80℃冰箱中备用。

1.2.2 PCR 引物 从四川爱奇生物科技有限公司购买人 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-125a-5p、miR-186-5p、miR-208b-3p 等 PCR 引物,为确保序列的准确性,应用 NCBI 对每条相关引物进行特异性验证、分析。

1.2.3 RNA 的提取和定量 RNA 提取试剂盒购自 QIAGEN 公司。测定所提取的 RNA 浓度和检测其完整性(微量分光光度计法)后,根据实时荧光定量 RT-qPCR 仪的操作说明,实时定量聚合酶链反应(PCR)法检测 miRNA 的表达情况,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法分析数据表达量情况。

1.3 观察指标 ①各组患者的一般临床资料特征比较,包括男性、吸烟、高血压、糖尿病比例,中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys-c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白

A1(Apo A1)、载脂蛋白 B(Apo B)、纤维蛋白原(Fib)等各指标。②对照组与狭窄组血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p 的表达水平比较。③对照组及不同狭窄程度组间 miRNA 的表达水平比较。④不同部位狭窄组间 miRNAs 表达水平比较。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,样本均数比较采用单因素方差分析,率的差异比较采用卡方检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

表 1 各组相关临床指标的比较[( $\bar{x}\pm s$ ), $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of relevant clinical indicators in each group

| 指标                      | NOCS 组( $n=33$ ) | ICAS 组( $n=24$ )          | ECAS 组( $n=18$ )          | COMS 组( $n=24$ )          | <i>P</i> |
|-------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| 年龄(岁)                   | 57.15±8.20       | 58.88±9.60                | 62.11±8.09                | 66.75±8.79                | 0.001    |
| 男性                      | 17(51.5)         | 19(79.2) <sup>①</sup>     | 16(88.9) <sup>①</sup>     | 22(91.7) <sup>①</sup>     | 0.002    |
| 吸烟                      | 13(39.4)         | 17(70.8) <sup>①</sup>     | 14(77.8) <sup>①</sup>     | 17(70.8) <sup>①</sup>     | 0.014    |
| 高血压                     | 13(39.4)         | 13(54.2) <sup>①</sup>     | 15(83.3) <sup>①</sup>     | 16(66.7) <sup>①</sup>     | 0.016    |
| 糖尿病                     | 4(12.1)          | 5(20.8)                   | 4(22.2)                   | 9(37.5)                   | 0.157    |
| NLR                     | 2.93±0.96        | 3.35±1.05                 | 3.67±1.07                 | 3.54±1.43                 | 0.112    |
| UA( $\mu\text{mol/L}$ ) | 291.13±71.69     | 363.74±60.85 <sup>①</sup> | 424.37±71.96 <sup>①</sup> | 476.63±99.93 <sup>①</sup> | <0.001   |
| Cys-C(mg/L)             | 0.93±0.18        | 0.94±0.17                 | 1.02±0.16                 | 1.04±0.09 <sup>①</sup>    | 0.039    |
| TC(mmol/L)              | 4.18±0.72        | 4.64±0.43 <sup>①</sup>    | 5.16±0.75 <sup>①</sup>    | 5.59±0.73 <sup>①</sup>    | <0.001   |
| TG(mmol/L)              | 1.60±0.62        | 1.83±0.82                 | 1.84±1.30                 | 1.72±0.57                 | 0.667    |
| HDL-C(mmol/L)           | 1.26±0.31        | 1.13±0.32                 | 1.14±0.36                 | 1.04±0.17                 | 0.053    |
| LDL-C(mmol/L)           | 2.67±0.73        | 3.10±0.49 <sup>①</sup>    | 3.57±0.50 <sup>①</sup>    | 3.91±0.54 <sup>①</sup>    | 0.002    |
| Apo A1(g/L)             | 1.33±0.22        | 1.12±0.10 <sup>①</sup>    | 1.09±0.11 <sup>①</sup>    | 1.07±0.11 <sup>①</sup>    | 0.001    |
| Apo B(g/L)              | 0.88±0.19        | 1.21±0.15 <sup>①</sup>    | 1.23±0.18 <sup>①</sup>    | 1.23±0.19 <sup>①</sup>    | <0.001   |
| Fib(g/L)                | 3.69±1.07        | 3.90±0.91                 | 3.73±0.93                 | 3.97±0.86                 | 0.691    |

注:与 NOCS 组比较,① $P<0.05$

2.2 颅内动脉狭窄组和对照组血清中各 miRNA 的表达比较 RT-qPCR 测定各组血清的 miRNA 表达水平结果显示,与对照组相比,狭窄组患者血清中 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p 的表达水平均明显升高( $P<0.01$ ),而 miR-125a-5p 在狭窄组患者血清中的表达水平明显降低( $P<0.01$ ),两组患者血清 miR-208b-3p 表达水平无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 狭窄组和对照组血清 miRNAs 的相对表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Relative expression levels of serum miRNAs in the intracranial arterial stenosis group and the control group

| miRNAs      | 对照组( $n=33$ ) | 狭窄组( $n=66$ ) | <i>P</i> |
|-------------|---------------|---------------|----------|
| miR-17-5p   | 1.03±0.24     | 3.07±0.91     | <0.001   |
| miR-27b-3p  | 1.16±0.51     | 3.05±1.18     | <0.001   |
| miR-92a-3p  | 1.08±0.52     | 10.35±3.86    | <0.001   |
| miR-125a-5p | 1.05±0.34     | 0.51±0.22     | <0.001   |
| miR-186-5p  | 1.24±0.81     | 3.27±1.11     | <0.001   |
| miR-208b-3p | 1.26±0.29     | 1.30±0.36     | 0.054    |

2.3 对照组及不同狭窄程度组间 miRNA 表达水平的比较 结合 DSA,根据动脉狭窄程度将颅内动脉

## 2 结果

2.1 各组相关临床指标的比较 本研究将纳入的脑卒中患者根据发生狭窄的部位的不同分为四组: NOCS 组、ICAS 组、ECAS 组、COMS 组。与 NOCS 组相比,ICAS 组、ECAS 组及 COMS 组中男性、吸烟、高血压比例、UA、Cys-c、TC、LDL-C、Apo A1、Apo B 等指标均具有统计学差异( $P<0.05$ )。而 COMS 组年龄明显高于 NOCS 组( $P<0.05$ )。各组糖尿病病例、HDL-C、NLR、TG、Fib 等指标无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 1。

狭窄患者又分为轻度狭窄组( $n=13$ )、中度狭窄组( $n=18$ )和重度狭窄组( $n=35$ )。与对照组比较,各不同程度狭窄组 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p 和 miR-186-5p 的表达情况均明显升高( $P<0.001$ ),miR-125a-5p 的表达水平明显降低( $P<0.001$ )。重度狭窄组 miR-17-5p 的表达水平明显高于轻度狭窄组,miR-27b-3p 表达水平高于轻、中度狭窄组,miR-125a-5p 的表达水平却明显低于轻度狭窄组(均  $P<0.001$ )。轻、中度狭窄组 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-125a-5p 和 miR-186-5p 表达水平比较无统计学差异( $P>0.05$ );在 3 组狭窄组血清中,miR-92a-3p 的表达水平比较差异具有统计学意义(均  $P<0.001$ ),miR-186-5p 的表达水平均无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 3。

2.4 不同部位狭窄组间 miRNAs 表达水平的比较 根据动脉狭窄部位的不同分为 ICAS 组(包括轻度狭窄 7 例,中度狭窄 8 例,重度狭窄 9 例)、ECAS 组(包括轻度狭窄 3 例,中度狭窄 4 例,重度狭窄 11 例)和 COMS 组(包括轻度狭窄 3 例,中度狭窄 6 例,重度狭

表 3 对照组及不同狭窄程度组血清 miRNAs 的相对表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Relative expression levels of serum miRNAs in the control group and the groups with different degrees of stenosis

| miRNAs      | 对照组(n=33) | 轻度狭窄组(n=13)            | 中度狭窄组(n=18)              | 重度狭窄组(n=35)              | P      |
|-------------|-----------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| miR-17-5p   | 1.03±0.24 | 2.23±0.63 <sup>①</sup> | 2.78±0.68 <sup>①</sup>   | 3.53±0.84 <sup>②③</sup>  | <0.001 |
| miR-27b-3p  | 1.16±0.51 | 2.09±0.62 <sup>①</sup> | 2.24±0.58 <sup>①</sup>   | 3.82±1.02 <sup>②③</sup>  | <0.001 |
| miR-92a-3p  | 1.08±0.52 | 6.73±1.73 <sup>①</sup> | 11.24±3.02 <sup>②③</sup> | 15.26±5.41 <sup>②③</sup> | <0.001 |
| miR-125a-5p | 1.05±0.34 | 0.69±0.16 <sup>①</sup> | 0.60±0.22 <sup>①</sup>   | 0.40±0.19 <sup>②③</sup>  | <0.001 |
| miR-186-5p  | 1.24±0.81 | 2.79±0.75 <sup>①</sup> | 3.13±0.98 <sup>①</sup>   | 3.53±1.22 <sup>③</sup>   | <0.001 |

注:与对照组比较,①P<0.05;与轻度狭窄组比较,②P<0.05;与中度狭窄组比较,③P<0.05

窄 15 例)。在 COMS 组中,尽管 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p 和 miR-186-5p 的表达水平均高于 ICAS 组和 ECAS 组,miR-125a-5p 表达低于 ICAS 组和 ECAS 组,然而统计学分析显示差异并无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

表 4 在不同部位动脉狭窄组间 miRNAs 的表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Expression levels of miRNAs in different stenosis groups

| miRNAs      | ICAS 组(n=24) | ECAS 组(n=18) | COMS 组(n=24) | P     |
|-------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| miR-17-5p   | 2.87±0.86    | 3.00±0.79    | 3.29±0.79    | 0.393 |
| miR-27b-3p  | 3.02±1.25    | 2.99±1.17    | 3.11±1.15    | 0.855 |
| miR-92a-3p  | 10.18±4.12   | 9.61±3.21    | 11.06±4.06   | 0.514 |
| miR-125a-5p | 0.56±0.22    | 0.49±0.22    | 0.48±0.24    | 0.479 |
| miR-186-5p  | 3.09±0.66    | 3.10±1.18    | 3.58±1.36    | 0.465 |

### 3 讨论

脑卒中是一组由脑血管缺血或破裂出血而导致的疾病,其中缺血性脑卒中最为常见,发病率约占 80%,其主要病理过程为动脉粥样硬化性(Atherosclerosis, AS)狭窄,往往颅内外动脉都受累<sup>[1]</sup>。本研究中,首先分析了颅内外动脉狭窄患者的相关临床指标,发现载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 等有明显差异,说明该疾病与动脉硬化的高危因素密切相关,这与文献报道结果相似<sup>[4]</sup>。尽管筛查颅内外动脉狭窄的方法如颈动脉超声、脑血管造影、TCD 及 CT/MRI 血管成像等广泛应用,并非所有人群都能从上述筛查手段中确诊并获益<sup>[5]</sup>。因此,进一步寻找与颅内外动脉狭窄相关的生物标记物,对于颈内外动脉狭窄的临床诊断和预测仍具有一定的意义。

miRNA 是一类通过作用于多个靶基因调控不同的生物学过程的短链微小 RNA<sup>[2]</sup>。miR 其在疾病的早期病理过程中便可发生显著变化<sup>[6]</sup>,并且在血液中具有可靠的稳定性。因此,检测血液中的 miRNA 的表达水平并将其作为生物学标记物具有一定的临床意义及可行性。本研究通过查阅文献,选取了可能具有差异表达的 6 个 miRNAs,检测了其在颅内外动脉狭窄患者血清中的表达量。结果表明,在颅内外动脉狭窄患者血清中,miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p 表达明显升高,miR-125a-5p 表达水平

明显降低,说明上述 5 个 miRNAs 参与颅内外动脉狭窄的发病过程。根据狭窄程度不同分组,轻度、中度、重度动脉狭窄组患者血清中,都存在不同 miRNA 表达差异,说明血清 miRNAs 的差异可以在一定程度上部分反映颈动脉狭窄程度,从而有利于临床评估。就狭窄的不同部位而言,颅内外动脉均有狭窄组患者血清中,miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p 水平显著高于单纯性颅内或颅外组。颅内外动脉同时发生狭窄的病情严重程度可能相较于单纯性颅内或颅外动脉狭窄更重,这可能是 miRNAs 差异表达的原因。但也不能排除其差异表达与颅内外动脉狭窄发生部位的不同有关。因此,可以尝试将其作为预测颅内外动脉同时发生狭窄的生物学标记物。

作为 miR-17-19 族的成员,miR-17-5p 已被证实 在恶性肿瘤的增殖和迁徙<sup>[7]</sup>、炎症反应的发生及 AS 的形成<sup>[8]</sup>等病理过程中都有重要的作用。其影响 AS 发生、发展进程可能与 miR-17-5p 诱导血管平滑肌细胞异常增殖相关<sup>[9]</sup>。多项研究显示 miR-17-5p 可以作为预测冠状动脉血管狭窄<sup>[5]</sup>及其狭窄严重程度<sup>[10]</sup>的重要标志物,但未涉及到颈动脉及颅内动脉狭窄的情况。有研究认为 miR-17-5p 的升高与脑卒中患者的预后相关,但并未评估血清中 miR-17-5p 水平与颅内外动脉狭窄程度相关性<sup>[11]</sup>。本研究发现,在颅内外动脉狭窄患者血清中 miR-17-5p 表达明显升高,并与狭窄程度显著相关,提示 miR-17-5p 可能是预测颅内外动脉狭窄发生和严重程度的生物标志物。

血清中 miR-27b-3p 水平与胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)及 IGF-1 水平呈负相关,而缺血性脑卒中的发生率又与 IGF-1 水平呈正相关,提示 miR-27b-3p 可能参与缺血性脑卒中的病理生理过程<sup>[14]</sup>。同时,在无症状颈动脉狭窄患者血清中 miR-27b-3p 升高,结合本研究结果,miR-27b-3p 的变化与颅内外动脉狭窄的程度呈正相关,进一步说明 miR-27b-3p 不仅有预测颈动脉狭窄的作用,在一定程度上有利于判断颅内外动脉狭窄的情况。

多项对冠状动脉硬化的研究显示,miR-92a-3p 的升高可能与动脉痉挛直接或间接导致 AS 的形成相

关<sup>[13-14]</sup>,且与粥样斑块形成面积呈正相关<sup>[15]</sup>。本研究发现在颅内动脉狭窄患者血清中 miR-92a-3p 的表达显著升高,提示其可能是缺血性脑卒中发生和发展中一个重要的环节。

最新研究认为血清 miR-186-5p 在无症状颈动脉狭窄早期诊断中的潜在作用,并明确其过表达与无症状颈动脉狭窄患者脑卒中发生率密切相关,其研究结果表明 miR-186-5p 可以作为无症状颈动脉狭窄患者的潜在诊断生物标志物,并能够作为未来脑卒中事件的预测因子<sup>[16]</sup>。本研究也证实,在有症状颅内动脉狭窄者中,miR-186-5p 不仅能作为脑卒中事件的预测因子,也可能预测颅内动脉不同狭窄程度。

miR-125a-5p 可以作为风湿性关节炎患者冠状动脉粥样硬化的预测标记物<sup>[17]</sup>,其参与到 AS 过程可能与其能诱导血管内皮细胞发生异常凋亡有关<sup>[18]</sup>。然而,对于 miR-125a-5p 对颅内动脉狭窄及狭窄程度的预测作用,国内外研究均鲜有报道。而我们的研究结果支持 miR-125a-5p 可能作为颅内动脉狭窄及狭窄程度的潜在预测因子。

既往研究显示,心肌缺血再灌注损伤病理过程的加重与 miR-208b-3p 的高表达相关。同时,在有症状的颈内动脉狭窄和无症状颈内动脉狭窄中,miR-208b-3p 的表达水平存在显著差异<sup>[19]</sup>。然而本研究中,miR-208b-3p 的表达无统计学差异。可能的原因,一方面可能与纳入的病例数相对较少相关,另一方面虽然 miRNAs 在循环中具有稳定表达,但其在组织、血清、血浆中的表达可能存在差异<sup>[20]</sup>。因此,未来在血浆、组织中的大样本数据验证仍然是有必要的。

#### 4 结论

本研究通过检测 6 个 miRNAs 在颅内动脉狭窄组患者血清中的表达水平并分析其相关性,发现 miR-17-5p、miR-27b-3p、miR-92a-3p、miR-186-5p、miR-125a-5p 的表达改变与缺血性脑卒中患者颅内动脉狭窄联系紧密,且表达水平从某种程度反映颅内动脉狭窄程度,可能对未来预测颅内动脉狭窄程度提供新的生物标志物。

#### 【参考文献】

[1] 王晶晶,王超,刘敏,等.血小板功能检测在高血压合并急性脑梗死非溶栓患者抗栓治疗中的应用[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(2):114-118.

[2] 谢媛媛,张延军,张晓曼.miR-150-5p 抑制 TLR-5/NF- $\kappa$ B p65 信号通路对大鼠中动脉阻塞模型大鼠的神经保护效应[J].中国组织工程研究,2020,24(2):223-229.

[3] TAN J R, KOO Y X, KAUR P, *et al.* microRNAs in stroke pathogenesis[J]. *Curr Mol Med*, 2011, 11(2):76-92.

[4] DICHGANS M, PULIT S L, ROSAND J. Stroke genetics: dis-

covery, biology, and clinical applications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 587-599.

[5] PATTERSON A J, SONG M A, CHOE D, *et al.* Early Detection of Coronary Artery Disease by Micro-RNA Analysis in Asymptomatic Patients Stratified by Coronary CT Angiography[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(11):875.

[6] 马蓉,徐弘扬,杨锡彤,等.非编码 RNA 与卒中研究进展[J].广东医学,2019,40(4): 602-605.

[7] ZHOU G, CHEN T, RAJ J U. MicroRNAs in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(2): 139-151.

[8] TAN L, MENG L, SHI X, *et al.* Knockdown of microRNA-17-5p ameliorates atherosclerotic lesions in ApoE(-/-) mice and restores the expression of very low density lipoprotein receptor[J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(7):967-976.

[9] LIU G, HAO P, XU J, *et al.* Upregulation of microRNA-17-5p contributes to hypoxia-induced proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells through modulation of p21 and PTEN[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 200.

[10] CHEN J, XU L, HU Q, *et al.* MiR-17-5p as circulating biomarkers for the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 197: 123-124.

[11] 苏显都,林明利,符步远,等.血清 miR-17-5p 与 Hcy 水平联合预测急性缺血性脑卒中患者预后的价值[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(4):298-302.

[12] SABER H, HIMALI J J, BEISER A S, *et al.* Serum Insulin-Like Growth Factor 1 and the Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Study[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):1760-1765.

[13] LIU Y, LI Q, HOSEN M R, *et al.* Atherosclerotic Conditions Promote the Packaging of Functional MicroRNA-92a-3p Into Endothelial Microvesicles[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 575-587.

[14] WIESE C B, ZHONG J, XU Z Q, *et al.* Dual inhibition of endothelial miR-92a-3p and miR-489-3p reduces renal injury-associated atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282: 121-131.

[15] LEISTNER D M, BOECKEL J N, REIS S M, *et al.* Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1738-1749.

[16] SABOUR S. Comment on: Diagnostic value of miR-186-5p for carotid artery stenosis and its predictive significance for future cerebral ischemic event[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 138.

[17] ORMSETH M J, SOLUS J F, SHENG Q, *et al.* Plasma miRNAs improve the prediction of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(6): 2211-2219.

[18] LI Z, JIANG J, TIAN L, *et al.* A plasma mir-125a-5p as a novel biomarker for Kawasaki disease and induces apoptosis in HUVECs[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0175407.

[19] BADACZ R, PRZEWOŁOCKI T, GACON J, *et al.* Circulating miRNA levels differ with respect to carotid plaque characteristics and symptom occurrence in patients with carotid artery stenosis and provide information on future cardiovascular events[J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2018, 14(1):75-84.

[20] 朱天宇,陈丽霞.miRNA 在缺血性脑卒中中的病因、治疗、风险预测中的作用[J].心血管康复医学杂志,2020,29(4):492-494.