

血清缺氧诱导因子-1 α 、微小 RNA-210 水平对急性脑梗死患者早期神经功能改善有预测价值*

王雪琳^{1*} 郭宏伟² 陈鹏宇³ 杨金凤⁴

武汉科技大学附属武昌医院 武汉市武昌医院 ¹全科;²神经内科;³内科;⁴心血管内科,湖北武汉 430062

摘要 目的:观察急性脑梗死患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、微小 RNA-210(mir-210)水平与早期神经功能改善的关系。方法:根据早期(24 h)卒中神经功能量表(NIHSS)评分改善情况,将收治的105例急性脑梗死病例分为早期NIHSS评分改善>75%组(38例)、改善50%~75%组(46例)、改善<50%组(21例)。入选病例均于治疗前检测血清HIF-1 α 、mir-210水平,并于治疗前、治疗后24 h进行NIHSS评分。采用Pearson秩相关法分析血清HIF-1 α 、mir-210与NIHSS评分之间的相关性。结果:改善>75%组、改善50%~75%组、改善<50%组血清HIF-1 α 、mir-210表达水平依次升高(P 均<0.05)。经Pearson秩相关性分析,血清HIF-1 α 水平及血清mir-210水平与NIHSS改善值呈负相关($OR = -0.957, -0.920, P$ 均<0.01)。以血清HIF-1 α 、mir-210鉴别NIHSS改善分级的曲线位于参考线之上,敏感度、特异性均高于80%。结论:急性脑梗死患者早期存在血清HIF-1 α 、mir-210异常高表达,且其表达水平在早期神经功能改善预测中具有一定的临床价值。

关键词 HIF-1 α ; mir-210; 急性脑梗死; 神经功能; 早期改善; 关系

中图分类号 R743 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220413

Predictive value of serum hypoxia-inducible factor-1 α and MicroRNA-210 in early neurological function improvement in patients with acute cerebral infarction WANG Xue-lin^{1*}, GUO Hong-wei², CHEN Peng-yu³, YANG Jin-feng⁴.

¹Department of General Practice; ²Department of Neurology; ³Internal Medicine; ⁴Department of Cardiovascular Diseases, Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430062, China

Corresponding author: WANG Xue-lin, E-mail: 704970468@qq.com

Abstract Objective: To explore the relationship between the serum level of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), the microRNA-210 (Mic-210) and the early neurological function improvement in patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: According to the improvement of early (24 h) stroke neurological function scale (NIHSS) score, 105 cases of ACI were divided into three groups: above 75% group (38 cases), 50% to 75% group (46 cases), and below 50% group (21 cases). The patients were tested for the serum HIF-1 α , the Mic-210, and the NIHSS score of 24 h both before and after treatment. The correlation between the serum HIF-1 α and the NIHSS score was analyzed by the Pearson rank correlation method. Results: The serum level of HIF-1 α and Mic-210 was elevated orderly in above 75 group, 50%-75% group and below 50% group. The serum levels of HIF-1 α and Mic-210 were negatively correlated with the NIHSS score improvement ($OR = -0.957, P < 0.01; OR = -0.920, P < 0.01$). The curve of the serum HIF-1 α , and Mic-210 in identifying the NIHSS improvement grade was located above the reference line, with the sensitivity and specificity both above 80%. Conclusion: The HIF-1 α and Mic-210 are highly expressed in early ACI patients, and have some clinical predictive value in the early neurofunction improvement.

Key words HIF-1 α ; MicroRNA-210; Acute cerebral infarction; Neurological function; Early improvement; Relationship

急性脑梗死治疗常规方案是急性期溶栓治疗,可迅速恢复梗死区血流量,缓解临床症状^[1]。文献报道急性脑梗死早期溶栓治疗溶通率在21%~93%,而神经细胞缺血坏死后可导致患者出现神经功能缺损^[2]。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 、微小 RNA-210(mir-210)在急性脑梗

死患者血清中存在明显表达异常^[3,4]。本研究回顾性分析105例急性脑梗死患者血清HIF-1 α 、mir-210水平与早期神经功能改善的关系。

资料与方法

一般资料 回顾性分析武汉市武昌医院2019年

*基金项目:武汉市医学科研项目(No:WX20D76)

*通信作者:王雪琳, E-mail: 704970468@qq.com, 武汉市杨园街116号

1-12月收治的105例急性脑梗死患者的病历资料。纳入标准:①经CT确诊为急性脑梗死,且符合脑梗死临床诊断标准;②入院未昏迷,在未经治疗情况下可完成卒中神经功能量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)的测评;③所有病例均早期(发病3~6h)行保守药物溶栓治疗。排除标准:严重肝肾功能不全、动静脉畸形、恶性肿瘤、血液疾病、蛛网膜下腔出血病例。根据早期(24h)NIHSS评分改善情况,分为改善>75%组(38例)、改善50%~75%组(46例)、改善<50%组(21例)。本研究获得医院伦理委员会批准,患者知情且签署同意书。

治疗方法 所有病例按照中国急性缺血性脑血管病诊治指南^[5]给予0.9 mg/kg重组组织型纤溶酶原激活剂(阿替普酶,德国勃林格殷格翰药业)溶栓治疗,给药方法:10%在1 min内静脉推注完毕,90%在余后1 h内静脉滴注完毕,维持收缩压在160 mmHg左右,溶栓后24 h复查CT,没有出血加用阿司匹林。给予常规控制血糖、降脂、神经保护及改善侧支循环等综合治疗。

观察指标 患者均于治疗前检测血清HIF-1 α 、mir-210水平,取静脉血3 mL送检,采用德国全自动

化学发光免疫分析仪及配套试剂;治疗前、治疗后24 h内采用NIHSS进行认知功能测评,量表最高分42分,得分越高神经功能损伤越严重。参照文献^[6]标准,以NIHSS评分改善75%以上为显效改善,改善50%~75%组为有效改善,改善<50%或进一步降低为改善无效。

统计学分析 采用SPSS 20.0软件包(购自IBM公司)。血清HIF-1 α 、mir-210等计量数据符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布,进行正态性转化再检验数据间差异,组间采用独立样本 t 检验。性别分布等计数资料以例数和百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,若理论频数为1~5则需校正。采用Pearson秩相关分析血清HIF-1 α 、mir-210与NIHSS评分之间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线资料 3组基线资料(年龄、治疗前NIHSS、性别、体质比、学历水平)比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),见表1。

表1 3组患者的一般资料比较

组别	例	治疗前NIHSS (分, $\bar{x} \pm s$)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 [例(%)]	体质比 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	本科以上 [例(%)]
改善>75%组	38	15.61 \pm 1.26	53.5 \pm 3.3	20(52.6)	26.20 \pm 1.16	12(31.6)
改善50%~75%组	46	15.48 \pm 1.34	53.4 \pm 3.2	24(52.2)	26.18 \pm 1.14	17(37.0)
改善<50%组	21	15.46 \pm 1.30	53.5 \pm 3.2	11(52.4)	26.15 \pm 1.10	8(38.1)

治疗前血清HIF-1 α 、mir-210水平 改善>75%组、改善50%~75%组、改善<50%组治疗前血清HIF-1 α 、mir-210表达水平依次升高,且重复方差分析差异具有显著性(P 均<0.05),见表2。

表2 3组患者治疗前血清HIF-1 α 、mir-210水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	HIF-1 α (pg/mL)	mir-210 (ng/mL)
改善>75%组	38	291.56 \pm 18.83	4.43 \pm 1.34
改善50%~75%组	46	332.63 \pm 21.71*	6.18 \pm 1.71*
改善<50%组	21	384.15 \pm 24.15*#	9.14 \pm 1.98**
F 值	-	130.461	55.384
P 值	-	0.000	0.000

注:与改善>75%组比较,* $P < 0.05$;与改善50%~75%组比较,# $P < 0.05$

血清HIF-1 α 、mir-210水平与NIHSS改善值的相关性分析 经Pearson秩相关性分析,血清

HIF-1 α 水平、血清mir-210水平与NIHSS改善值呈负相关($OR = -0.957$ 、 -0.920 , P 均<0.01)。

治疗前血清HIF-1 α 、mir-210水平对预估不同NIHSS改善分级中的价值分析 ROC曲线数据显示:以血清HIF-1 α 、mir-210水平预估不同NIHSS改善分级的曲线位于参考线之上,鉴别NIHSS改善>75%与NIHSS改善50%~75%、NIHSS改善50%~75%与NIHSS改善<50%的ROC线下面积、敏感度、特异性均高于80%,见表3、4,图1、2。

讨论

本研究中急性脑梗死患者早期血清HIF-1 α 、mir-210异常高表达,且血清HIF-1 α 、mir-210表达水平均与NIHSS改善值呈负相关($P < 0.05$),以血清HIF-1 α 、mir-210表达水平鉴别NIHSS改善>75%

表3 治疗前血清 HIF-1 α 水平对预估不同 NIHSS 改善分级的价值分析

鉴别项目	ROC 线下面积	敏感度	特异性	95% 可置信区间
预估改善 >75% 与改善 50% ~75%	0.8144	0.8725	0.8361	0.736 ~0.932
预估改善 50% ~75% 与改善 <50%	0.8046	0.8347	0.8267	0.683 ~0.946

表4 治疗前血清 mir-210 水平对预估不同 NIHSS 改善分级的价值分析

鉴别项目	ROC 线下面积	敏感度	特异性	95% 可置信区间
预估改善 >75% 与改善 50% ~75%	0.8198	0.8834	0.8497	0.519 ~0.994
预估改善 50% ~75% 与改善 <50%	0.8115	0.8918	0.8456	0.489 ~0.959

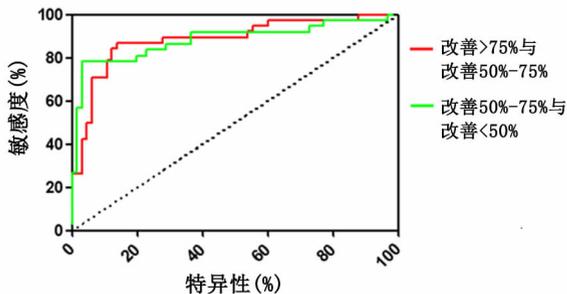
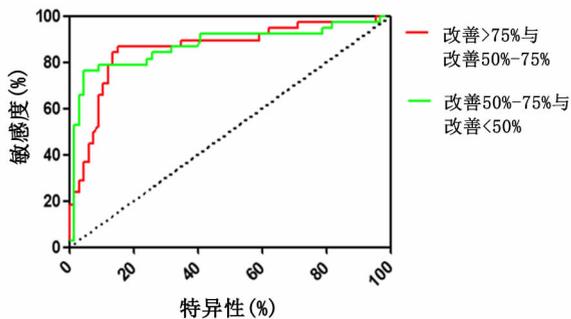
图1 血清 HIF-1 α 值预估 NIHSS 改善分级 ROC 曲线

图2 血清 mir-210 值预估 NIHSS 改善分级 ROC 曲线

与 NIHSS 改善 50% ~75%、NIHSS 改善 50% ~75% 与 NIHSS 改善 <50% 的准确率、敏感度、特异性均高于 80%。研究提示血清 HIF-1 α 、mir-210 表达水平与早期临床治疗后神经功能改善情况密切相关,血清 HIF-1 α 、mir-210 水平越高,越不利于早期神经功能的改善,血清 HIF-1 α 、mir-210 水平在患者早期神经功能改善预测中具有一定的临床价值。HIF-1 是普遍存在于人和哺乳动物细胞的缺氧诱导因子,在正常情况下和高氧环境中表达相对较低。当处于缺氧环境中时,HIF-1 可通过转录和转录后调控一系列代偿反应,如缺氧适应反应、炎症发展及肿瘤细胞增殖等^[7],维持稳定高表达。HIF-1 α 是 HIF-1 的一种常见亚型,除具有 HIF-1 的转录调控代偿反应外,还可与 HIF-1 的另一种亚型在细胞核内形成稳定的异二聚体,促进转录活性加强^[8]。脑梗死血栓

可导致脑血流量骤减,造成脑组织形成缺氧环境,引发系列病理生理级联反应,是脑梗死后早期神经功能损伤的重要原因^[9]。mir-210 是一种微小 RNA 结构,可在缺氧细胞或血清中特异性表达,mir-210 高表达可使 HIF-1 α 发挥转录调控功能。故早期血清 HIF-1 α 、mir-210 表达水平可能是急性脑梗死神经功能损伤临床防治的一个分子靶点。

参考文献

- 贺时磊.小剂量替罗非班在急性脑梗死患者溶栓治疗中的有效性及安全性分析[J].临床研究,2021,29(6):70-72.
- 李萍,胡文霞,翟宏江.急性脑梗死患者发病后不同时间窗内接受静脉溶栓治疗的疗效比较[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):114-115.
- 李山,蒋向阳,刘顺达.低氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、Bcl-2 与急性脑梗死患者神经功能缺损度的相关研究[J].神经损伤与功能重建,2019,14(2):79-82.
- Cura HS,Ozdemir HH,Demir CF,et al. Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014,23(3):453-456.
- 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.
- 中华神经科学会.中华神经外科学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准[J].中华神经科杂志,2016,29(6):381-383.
- Carranza ADV,Saragusti A,Chiabrando GA,et al. Effects of chlorogenic acid on thermal stress tolerance in *C. elegans* via HIF-1,HSF-1 and autophagy[J]. Phytomedicine,2020,66(27):153-156.
- 史帝,周昊,王苗.静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效及对氧化应激指标水平与神经功能的影响[J].卒中与神经疾病,2019,26(4):14-17.
- Wang H,Zhao Y,Luo R,et al. A positive feedback self-regulatory loop between miR-210 and HIF-1 α mediated by CPEB2 is involved in trophoblast syncytiolization; implication of trophoblast malfunction in preeclampsia[J]. Biol Reprod,2019,16(31):3318-3326.

(2020-05-18 收稿 2022-06-29 修回)