

血清 HIF-1 α 、mir-210 水平与急性脑梗死患者早期神经功能改善的关系*

胡兆婷,郝梦薇[△],魏 涛,郑 伟

(江苏省徐州市中心医院神经内科 221000)

[摘要] **目的** 观察血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、微小 DNA-210(mir-210)水平与急性脑梗死患者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2019年下半年收治的105例急性脑梗死患者分为早期 NIHSS 评分改善大于75%组(38例)、改善50%~75%组(46例)、改善小于50%组(21例)。所有研究对象均于治疗前行血清 HIF-1 α 、mir-210 水平检测,并于治疗前、治疗后24 h 进行 NIHSS 神经功能测评。采用 Pearson 秩相关法分析血清 HIF-1 α 、mir-210 水平与 NIHSS 评分之间的相关性。**结果** 改善大于75%组、改善50%~75%组、改善小于50%组在血清 HIF-1 α 、mir-210 表达水平上依次降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 秩相关性法分析,血清 HIF-1 α 水平与 NIHSS 改善值呈负相关($OR=-0.957, P<0.05$),血清 mir-210 水平与 NIHSS 改善值呈负相关($OR=-0.920, P<0.05$)。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,鉴别 NIHSS 改善大于75%与 NIHSS 改善50%~75%、NIHSS 改善50%~75%与 NIHSS 改善小于50%的准确率、灵敏度、特异度均高于80%。**结论** 急性脑梗死患者早期存在明显的血清 HIF-1 α 、mir-210 异常高表达,血清 HIF-1 α 、mir-210 水平越高,越不利于早期神经功能的改善,且血清 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。

[关键词] 缺氧诱导因子-1 α ;微小 DNA-210;急性脑梗死;神经功能;早期改善;关系

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)24-4058-04

Relationship between levels of serum HIF-1 α and mir-210 with improvement of early neurological function in patients with acute cerebral infarction*

HU Zhaoting, HAO Mengwei[△], WEI Tao, ZHENG Wei

(Department of Neurology, Xuzhou Municipal Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the relationship between the levels of serum HIF-1 α and mir-210 with the improvement of early neurological function in the patients with acute cerebral infarction. **Methods** According to the improvement situation of NIHSS score in early stage (24 h), 105 cases of acute cerebral infarction admitted in the hospital during the second half of 2019 were divided into the group with early stage NIHSS score improvement $>75\%$ (38 cases), the NIHSS score improvement $50\%-75\%$ group (46 cases) and the NIHSS score improvement $<50\%$ group (21 cases). The levels of serum HIF-1 α and mir-210 in all study subjects were measured before treatment and the neurological function was detected and evaluated before treatment and at 24 h after treatment. The Pearson rank correlation method was used to analyze the correlation between HIF-1 α and mir-210 levels with NIHSS score. **Results** The expression levels of serum HIF-1 α and mir-210 in the improvement $>75\%$, improvement $50\%-75\%$ and improvement $<50\%$ groups were decreased in turn, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Pearson rank correlation analysis indicated that the serum HIF-1 α level was negatively correlated with the NIHSS improvement ($OR=-0.957, P<0.05$), and the serum mir-210 level was negatively correlated with the NIHSS improvement value ($OR=-0.920, P<0.05$). The curve of serum HIF-1 α and mir-210 for differentiating the NIHSS improvement grade was above the reference line, the accuracy, sensitivity and specificity of differentiating the NIHSS improvement $>75\%$ and NIHSS improvement $50\%-75\%$, and differentiating the NIHSS improvement $50\%-75\%$ and NIHSS improvement $<50\%$ all were higher than 80%. **Conclusion** The abnormal high expression levels of HIF-1 α and mir-210 exist in early stage of the patients with acute cerebral infarction, the higher the

* 基金项目:江苏省卫生计生委2016年度青年科研课题(Q201618)。 作者简介:胡兆婷(1983-),主治医师,硕士,主要从事神经内科工

作。[△] 通信作者, E-mail: haomengwei@126.com。

serum HIF-1 α and mir-210 levels,the more unfavorable the improvement of early neurological function,more-over serum HIF-1 α and mir-210 expression levels have a certain clinical value in the prediction of early neuro-logical function improvement.

[Key words] HIF-1 α ;mir-210;acute cerebral infarction;neurological function;early improvement;relationship

我国心血管疾病中老年人群的急性脑梗死发病率高于国外报道水平,国外在 20%~25%,国内在 36%~41%^[1-2],故一直以来急性脑梗死就是临床医学和公开卫生中的研究热点。急性期临床治疗在脑梗死临床预后中起到决定性作用,急性期临床治疗方案选择显得特别重要^[3]。急性期溶栓治疗已经在国内外普遍开展,临床结果显示,急性期溶栓是脑梗死临床治疗中最有效的临床治疗方法,其在迅速恢复梗死区血流量,确保脑血管早期再灌注、缓解脑神经缺损症状和临床体征方面疗效显著^[4-5]。文献报道急性脑梗死早期溶栓治疗疗效不一,其溶通率在 21%~93%,但由于坏死神经的不可恢复性,以及溶栓疗法引起的再灌注损伤和再闭塞等严重并发症,导致患者血凝指标、神经递质指标异常,最终导致患者不同程度出现神经功能缺损^[6]。急性脑梗死所导致的坏死神经具有不可恢复性,且临床对于急性脑梗死神经功能缺损并无特异性防治方案,医学届也一直找寻急性脑梗死早期神经功能保护的临床防治靶点,而从血清分子学找寻防治靶点是可行措施。鉴于此,本研究回

顾性分析 105 例急性脑梗死患者临床资料,观察血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、微小 DNA-210(mir-210)水平与急性脑梗死患者早期神经功能改善的关系,以期急性脑梗死早期神经功能缺损的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年下半年收治的 105 例急性脑梗死患者临床资料。纳入标准:(1)临床经 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(NIHSS)的测评;(3)所有患者均早期(发病 3~6 h)行保守药物溶栓治疗,患者知情同意且签署研究同意书。患者排除标准:排除严重肝肾功能不全、动脉畸形、恶性肿瘤、血液疾病、蛛网膜下腔出血患者。根据早期(24 h)NIHSS 评分改善情况分为早期 NIHSS 评分改善大于 75%组(38 例)、改善 50%~75%组(46 例)、改善小于 50%组(21 例)。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准通过。

表 1 3 组一般资料比较

组别	n	治疗前 NIHSS ($\bar{x}\pm s$,分)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		体重指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	学历水平[n(%)]	
				男	女		大专以下	本科以上
改善大于 75%组	38	15.61 $\pm$ 1.26	53.49 $\pm$ 3.26	20(52.6)	18(47.4)	26.20 $\pm$ 1.16	26(68.4)	12(31.6)
改善 50%~75%组	46	15.48 $\pm$ 1.34	53.38 $\pm$ 3.21	24(52.2)	22(47.8)	26.18 $\pm$ 1.14	29(63.0)	17(37.0)
改善小于 50%组	21	15.46 $\pm$ 1.30	53.48 $\pm$ 3.18	11(52.4)	10(47.6)	26.15 $\pm$ 1.10	13(61.9)	8(38.1)
F 或 χ^2		0.151	0.018	0.002		0.071	0.358	
P		0.927	0.991	0.999		0.965	0.836	

1.2 治疗方法

所有研究患者按照中国急性缺血性脑血管病诊治指南给予阿替普酶(通用名:重组组织型纤溶酶原激活剂;厂商:德国勃林格殷格翰药业)溶栓治疗,用量:0.9 mg/kg;给药方法:10%在 1 min 内静推完毕,90%在余后 1 h 内静点完毕,维持收缩压在 160 mm Hg 左右,溶栓后 24 h 复查 CT,没有出血加用阿司匹林。溶栓治疗每天 1 次,仅给予 1 次。溶栓治疗给予常规控制血糖、降脂、神经保护及改善侧支循环等综合治疗。

1.3 观察指标

所有研究对象均于治疗前行血清 HIF-1 α 、mir-210 水平检测,并于治疗前、治疗后 24 h 进行 NIHSS 测评。(1)血清 HIF-1 α 、mir-210 水平检测。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行血清 HIF-1 α 、mir-210 水平检测。(2)神经功能测评。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[7]标准,以 NIHSS 评分改善 75%以上为显效改善,以 NIHSS 评分改善 50%~75%组为有效改善,以 NIHSS 评分改善小于 50%或进一步降低为无效改善。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。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,绘制血清 HIF-1 α 、mir-210 与 NIHSS 评分的分布散点

图。采用 ROC 曲线法分析血清 HIF-1 α 、mir-210 在鉴别 NIHSS 改善分级中的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HIF-1 α 、mir-210 水平比较

改善大于 75%组、改善 50%~75%组、改善小于 50%组在血清 HIF-1 α 、mir-210 水平上依次降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 血清 HIF-1 α 、mir-210 与 NIHSS 改善值的相关性分析

经 Pearson 秩相关性法分析,血清 HIF-1 α 水平与 NIHSS 改善值呈负相关($OR = -0.957, P < 0.05$);血清 mir-210 水平与 NIHSS 改善值呈负相关($OR = -0.920, P < 0.05$)。

2.3 血清 HIF-1 α 、mir-210 在鉴别 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 鉴别 NIHSS 改善分级的曲线位于参考线之上,鉴别 NIHSS 改善大于 75%组与 NIHSS 改善 50%~75%组、NIHSS 改善 50%~75%组与 NIHSS 改善小于 50%组的准确率、灵敏度、特异度均高于 80%,见表 3、表 4、图 1~4。

表 2 3 组血清 HIF-1 α 、mir-210 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	mir-210(ng/mL)
改善大于 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
改善小于 50%组	21	384.15 $\pm$ 24.15	9.14 $\pm$ 1.98
<i>F</i>		130.461	55.384
<i>P</i>		0.000	0.000

表 3 血清 HIF-1 α 值在 NIHSS 改善分级的效能分析表

组别	准确率	灵敏度	特异度	95%置信区间
改善大于 75%组与改善 50%~75%组	0.814 4	0.872 5	0.836 1	0.736~0.932
改善 50%~75%组与改善小于 50%组	0.804 6	0.834 7	0.826 7	0.683~0.946

表 3 血清 mir-210 值在 NIHSS 改善分级的效能分析表

组别	准确率	灵敏度	特异度	95%置信区间
改善大于 75%组与改善 50%~75%组	0.819 8	0.883 4	0.849 7	0.519~0.994
改善 50%~75%组与改善小于 50%组	0.811 5	0.891 8	0.845 6	0.489~0.959

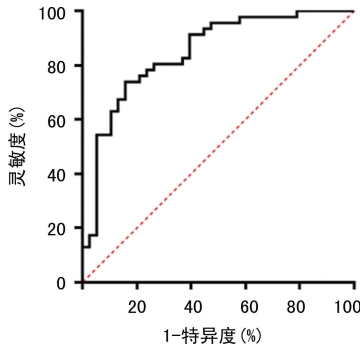


图 1 改善大于 75%组与改善 50%~75%组血清 HIF-1 α ROC 图

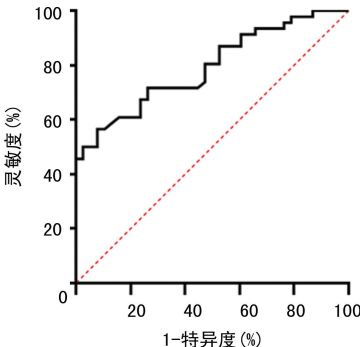


图 3 改善大于 75%组与改善 50%~75%组血清 mir-210 ROC 图

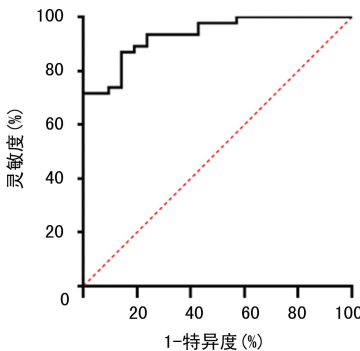


图 2 改善 50%~75%组与改善小于 50%组血清 HIF-1 α ROC 图

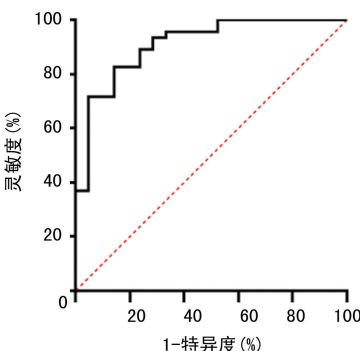


图 4 改善 50%~75%组与改善小于 50%组血清 mir-210 ROC 图

3 讨 论

脑梗死后血栓扩大所导致的颅脑内占位性效应,是脑梗死患者早期脑神经功能损伤的重要原因^[7]。急性脑梗死患者颅脑内占位性效应时间一般不超过 6 h,故临床认为 6 h 内行溶栓治疗是最佳时机^[8]。血栓体积大小是急性脑梗死后早期神经功能损伤的危险因素,血栓体积较大可导致缺血再灌注损伤,最终导致脑梗死后早期神经功能损伤^[9-10]。早期溶栓治疗可有效缓解血栓对周围组织的压迫,减轻缺血再灌注损伤来预防神经功能损伤^[11]。然而,神经功能不可恢复性导致患者溶栓治疗后极易出现凝血功能异常、神经递质指标异常及神经功能缺损,导致神经功能损伤的进一步加重^[12]。

本研究结果显示,急性脑梗死患者早期存在明显的血清 HIF-1 α 、mir-210 异常高表达。同时血清 HIF-1 α 、mir-210 水平均与 NIHSS 改善值呈负相关($P < 0.05$),这研究结果提示血清 HIF-1 α 、mir-210 水平与早期临床治疗的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 HIF^[13],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性质的反应,如缺氧适应反应、炎症发展及肿瘤细胞增殖等^[14-15]。HIF-1 α 是 HIF-1 一种常见压型,除具有 HIF-1 的转录调控代偿性质反应外,还可与 HIF-1 的另一种压型在细胞核内形成稳定的异二聚体,促进转录活性加强^[16]。缺氧神经细胞中 HIF-1 α 并不能独立形成代偿性质反应,HIF-1 α 需要与 mir-210 所介导的 HIF-1 β 共同作用,才能导致神经细胞聚合形成异二聚体,才能在脑梗死缺氧环境下引发系列病理生理级联反应,导致神经功能损伤^[17]。故早期对血清 HIF-1 α 、mir-210 水平进行控制,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。

综上所述,从血清分子学中寻找急性脑梗死后早期神经功能损伤的防治靶点是当前的热点研究主题。本研究结果显示,急性脑梗死患者早期存在明显的血清 HIF-1 α 、mir-210 异常高表达,且血清 HIF-1 α 、mir-210 水平与早期临床治疗的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,早期对血清 HIF-1 α 、mir-210 水平进行控制,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

[1] RASS V, HELBOK R. Early brain injury after

Poor-Grade subarachnoid hemorrhage[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(10): 78-79.

- [2] 汪璐,赵萍,张欣语,等. 急性脑梗死早期血清 lncRNA XIST 和 miR-92a 水平与神经功能缺损程度的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(10): 490-493.
- [3] 王玮娜,王志伟,郑俊江,等. 急性脑梗死患者溶栓后出血性转化发生情况及危险因素分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(1): 60-62.
- [4] 李斐. 阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响[J]. *中国医学工程*, 2019, 16(1): 82-84.
- [5] CURA H S, OZDEMIR H H, DEMIR C F, et al. Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 453-456.
- [6] 陈斌. 不同剂量尿激酶溶栓超早期治疗对急性脑梗死患者临床疗效及影响因素分析[J]. *名医*, 2019, 28(1): 253-255.
- [7] 高长玉,吴成翰,赵建国,等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [8] 唐海涛,鞠盛国,陈刚,等. 神经内窥镜与穿刺引流术治疗基底节区自发性高血压脑出血的临床比较[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(25): 16-18.
- [9] 张永. 超早期和延期立体定向血肿抽吸置管引流术治疗基底核区高血压性脑出血的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(26): 74-76.
- [10] ZUURBIER S M, HICKMAN C R, TOLIAS C S, et al. Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(10): 935-941.
- [11] 董华,倪光夏. 醒脑开窍针刺法联合西药治疗急性前循环和后循环脑梗死疗效比较研究[J]. *中医杂志*, 2018, 59(23): 2031-2033, 2056.
- [12] 陈云超. 丁苯酞注射液联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响[J]. *北方药学*, 2019, 16(2): 150-151.
- [13] 萨仁,李长君,蔡海鑫,等. 头穴丛刺对脑卒中后血管性痴呆患者认知功能及血清 HIF-1 α 的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(11): 1622-1626.
- [14] 向伟,魏新宇,余彪,等. 急性脑梗死患者血清 miR-21 和 HIF-1 α 、VEGF-A 的表达关系及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 105-110.

(下转第 4065 页)

组术前、术后及术后 3 d 的 APCACHE II 评分,结果显示,两组术后 APCACHE II 评分均明显下降,此外血必净组术后及术后 3 d 的 APCACHE II 评分均明显低于对照组,以上结果说明联合使用血必净能够在短时间内使患者病情得到好转。由于急性胆管炎患者机体感染、手术创伤对患者产生的应激效应,其在围术期并发症较高。目前研究显示,血必净中含有的活血化瘀成分能够改善患者机体微循环指标,促进脏器血流恢复,同时减少 PLT 的聚集、抑制患者机体纤维细胞分泌胶原,此外还能升高肥大细胞数量对于急性炎症造成的血管通透性增高、炎症渗出均具有积极意义^[16]。本研究结果显示,血必净组 PLT 计数明显高于对照组,同时并发症发生率明显低于对照组,说明血必净能够减少胆道结石合并急性胆管炎患者术后炎症反应,可能与改善术后患者血液循环有关。

综上所述,血必净可降低胆道结石合并急性胆管炎患者的炎症因子水平,减轻炎症反应。

参考文献

[1] 杨佳华,李炜,司仙科,等. 急性胆管炎合并胆总管结石高龄患者行急诊 ERCP 治疗的安全性及有效性[J]. 肝胆胰外科杂志,2017,29(4):289-292.

[2] 范迪欢,邬善敏. 血清降钙素原对急性胆管炎病情早期诊断及预后评估的临床价值[J]. 临床急诊杂志,2017,28(4):256-259.

[3] 董天皞,张桂萍,董凯,等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):554-557.

[4] 兰秋艳,加尔肯·拉斯拜,李军梅. 血必净注射液治疗重症肺炎的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(7):101-104.

[5] 华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志,2011,10(1):9-13.

[6] 张学明,张伟辉. 微创技术在胆总管结石并发急性重症胆管炎的应用现状[J]. 中国普通外科杂

志,2016,25(8):1208-1212.

[7] 王荣,徐勇. PTCO 术后不同时机行腹腔镜胆总管探查术对胆石症合并急性胆管炎患者疗效的影响[J]. 中国临床研究,2017,32(10):1362-1365.

[8] ZHANG S K,ZHUO Y Z,LI C X,et al. Xuebi-jing injection and resolvin D1 synergize regulate leukocyte adhesion and improve survival rate in mice with sepsis-induced lung injury[J]. Chin J Integr Med,2018,24(4):272-277.

[9] MURAYAMA K M. Acute cholangitis management:prevention of organ failure and death[J]. JAMA Surg,2016,151(11):1045.

[10] 刘斌强,董璘. 血必净注射液联合抗菌药物治疗重症肺炎的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2017,12(6):861-863.

[11] 马明远,江皓波,徐杰,等. 血必净注射液对创伤性凝血病患者凝血功能及微循环灌注的影响[J]. 实用医学杂志,2014,24(12):1993-1995.

[12] 金灵燕,孔立,董晓斌,等. 脓毒症常见中医证型与患者炎症反应、器官功能及病情危重程度关系的研究[J]. 中国中医急症,2017,12(8):1323-1325.

[13] 钟燕. CRP、WBC 及 PCT 检验在细菌感染性疾病中的应用效果及对预后的影响研究[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2017,23(2):276-277.

[14] 都海明,陈宝龙,张立南,等. 急性胆管炎患者血清 PCT、SAA 和 CRP 指标检测结果分析[J]. 西南国防医药,2017,24(8):791-793.

[15] 额尔敦,迎梅. 血必净配合西药治疗急性化脓性胆管炎围术期疗效观察[J]. 陕西中医,2015,36(4):453-454.

[16] 赵千文,卓怀书,陈引南,等. 血必净对脓毒症患者凝血功能及肾功能的影响[J]. 西北国防医学杂志,2016,24(7):436-439.

(收稿日期:2020-02-22 修回日期:2020-07-15)

(上接第 4061 页)

[15] CARRANZA A D V,SARAGUSTI A,CHIAB-RANDO G A,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.

[16] 韩艳茹,贾奎,赵福成,等. 清脑益元汤调控 HIF-1 α 、VEGF 和 PDGF 表达在大鼠脑缺血损伤中

的保护机制研究[J]. 实验与检验医学,2019,37(2):175-177,185.

[17] 范少华. MiR210 和 Stat3 全脑缺血大鼠脑组织的表达通过 HIF-1 α 通路对神经元凋亡的影响[D]. 济南:山东大学,2016.

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-08-01)