急性脑梗死患者血清 miR－21 和 HIF－1α、VEGF－A 的表达关系及临床意义

向 伟 魏新宇 余 彪

摘 要 目的 探究急性脑梗死患者血清 miR－21 和缺氧诱导因子(HIF)－1α、血管内皮生长因子(VEGF)－A 的表达关系及临床意义。**方法** 以笔者医院神经内科治疗的急性脑梗死患者 63 例作为研究组,另选同期于笔者医院体检健康者 60 例作为对照组。分别于研究组发病后 1、3、5、7、10 天,应用荧光实时定量 PCR 法(RT－PCR)检测血清 miR－21 表达水平,应用酶联免疫吸附(ELISA)检测血清 HIF－1α、VEGF－A 的浓度。**结果** 与对照组比较,在发病后任一时间点,研究组血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。在急性脑梗死发作后 1 天,患者血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平达到最高,随着发病后时间的延长(1 天→3 天→5 天→7 天→10 天),研究组患者血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平均逐渐降低。研究组患者在急性脑梗死发作后的任一时间点,与小梗死组比较,中梗死组患者血清miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平均显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$);与中梗死组比较,大梗死组患者血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平均显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。*Spearman* 相关性分析显示,血清 miR－21 与 HIF－1α 水平呈明显正相关($r=0.515$,$P<0.05$),miR－21 与 VEGF－A 水平呈明显正相关($r=0.553$,$P<0.05$),HIF－1α 与 VEGF－A 水平呈明显正相关($r=0.726$,$P<0.05$)。**结论** 急性脑梗死患者血清中 miR－21、HIF－1α 和 VEGF 表达水平的增加与疾病严重程度有关,且三者在急性脑梗死中存在相关性,可作为判断脑损伤的潜在生物学标志物。

关键词 急性脑梗死 miR－21 缺氧诱导因子－1α 血管内皮生长因子

中图分类号 R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.025

Expression of Serum miR－21 and HIF－1α and VEGFA in Patients with Acute Cerebral Infarction and its Clinical Significance. *Xiang Wei, Wei Xinyu, Yu Biao. Department of Emergency, Meishan People's Hospital, Sichuan 620010, China*

Abstract Objective To investigate the expression of serum miR－21 and hypoxia－inducible factor (HIF) －1α and vascular endothelial growth factor (VEGF) －A in patients with acute cerebral infarction and its clinical significance. **Methods** 63 patients with acute cerebral infarction treated by our neurological department were selected as the study group. 60 patients were randomly divided into control group. The expression of miR－21 was detected by real－time quantitative PCR (RT－PCR) and the concentration of serum HIF－1α and VEGF－A were measured by enzyme－linked immunosorbent assay (ELISA) at 1, 3, 5, 7 and 10 days after the onset of the study group. **Results** The expression of serum miR－21, HIF－1α and VEGF－A were the highest at 1 day after acute cerebral infarction, and the expression of serum miR－21, HIF－1α and VEGF－A in the study group were decreased gradually with the prolongation of the time (1day → 3days → 5days → 7days → 10days). Patients in the study group at any time after the onset of acute cerebral infarction, compared with the infarct group, the expression of serum miR－21, HIF－1α and VEGF－A in the infarcted group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the infarct group, the expression of serum miR－21, HIF－1α and VEGF－A were significantly increased in the infarcted group ($P<0.05$). *Spearman* correlation analysis showed that serum miR－21 was positively correlated with HIF－1α ($r=0.515$, $P<0.05$); miR－21 was positively correlated with VEGF－A ($r=0.553$, $P<0.05$); and HIF－1αwas positively correlated with VEGF－A ($r=0.726$, $P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum miR－21, HIF－1α and VEGF expression in patients with acute cerebral infarction is related to the severity of the disease, and the three are correlated in acute cerebral infarction and may be used as potential biomarkers for judging brain injury.

Key words Acute cerebral infarction; MiR－21; Hypoxia inducible factor－1α; Vascular endothelial growth factor

---

基金项目:四川省卫生厅科研基金资助项目(160047)

作者单位:620010 眉山市人民医院急诊科

通讯作者:向伟,电子信箱:xiangwei19819@sina.com

脑梗死(cerebral infarction),又称缺血性脑卒中,是一常见的脑血管疾病[1]。我国脑梗死的发生率、致残率、病死率极高,且脑卒中发病年龄呈年轻化趋势[2]。由于脑血管疾病病理机制复杂、病情变化迅速,迄今仍缺乏有效的临床治疗手段。近来研究发现,血液中的某些生物标志物能够反映脑梗死病理生理变化情况,且它们在血液中表达水平的变化可能影响脑血管病的疾病进展、严重程度及疾病转归,在脑血管疾病的早期诊断、病因识别、个体化治疗中具有重要临床价值[3]。本研究旨在评估急性脑梗死患者血清 miR-21 和缺氧诱导因子(HIF)-1α、血管内皮生长因子(VEGF)-A 的表达变化及关系,以期为急性脑梗死的临床诊疗提供一定参考价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2016 年 5 月 ~ 2017 年 5 月于神经内科治疗的急性脑梗死患者 63 例作为研究组,其中男性 36 例,女性 27 例,患者年龄 49 ~ 83 岁,平均年龄 61.59 ± 8.13 岁。纳入标准:①急性脑梗死诊断符合第 4 次全国脑血管病会议急性脑梗死的临床诊断标准;②所有患者均经头颅 CT 或头颅 MRI 确诊;③患者均为首次发病入院;④所有患者均知情同意[4]。排除标准:①重大手术或有严重外伤;②急性脑卒中病史;③神经系统功能障碍;④恶性肿瘤患者。另选同期于笔者医院体检健康者 60 例作为对照组,其中男性 34 例,女性 26 例,年龄 48 ~ 80 岁,平均年龄 58.96 ± 9.21 岁。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准。

2. 标本采集:脑梗死患者分别于发病后 1、3、5、7、10 天抽取空腹静脉血 3ml,对照组清晨抽取空腹静脉血 3ml。采集血样置于 EDTA 抗凝管中,3000r/min 离心 10min 后,分离血清,于 -80℃ 冰箱中保存。

3. 脑梗死患者评分标准及分组:所有脑梗死患者于发病后 2 ~ 3 天内进行头颅 CT 或 MRI 检查,根据 Pullicino 公式,计算脑梗死灶面积[5]。脑梗死面积 = 长 × 宽 × 阳性扫描层数 × π/6,其中长为梗死灶最大长径,宽为与长径垂直的直径。根据脑梗死病灶面积,将患者分为 3 组:梗死面积 $<4cm^3$,记为小梗死组,31 例;梗死面积 4 ~ $10cm^3$,记为中梗死组,21 例;梗死面积 $>10cm^3$,记为大梗死组,11 例。

4. 荧光实时定量 PCR 法(RT-PCR):采用荧光实时定量 PCR 法(RT-PCR)检测血清中 miR-21 表达水平。应用 RNA 提取试剂盒(美国 Digma-Aldrich 公司)提取血清总 RNA,采用反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)进行反转录。U6 snRNA 作为内源对照。本研究所有引物设计均交由上海生工公司合成。使用 ABI PCR System7300 扩增仪进行 PCR 反应,根据基因特异性引物分析 miR-21 表达。用 2-ΔΔCt 法计算 miR-21 相对表达水平。PCR 反应体系:使用 50μl PCR 反应体系,10X Buffer 5μl,2.5mmol/L dNTP 4μl,,taq 酶 0.5μl,Pmix2.5μl,上游引物和下游引物各 1μl,ddH_2O 36μl。PCR 反应条件:94℃ 预变性 2min,随后于 94℃ 变性 25s,60℃ 退火 35s,72℃ 延伸 20s,进行 31 个循环扩增 PCR 产物。取 10μl PCR 产物,应用 Bio-Rad 全自动电泳仪(USA)进行 2% 琼脂糖凝胶电泳,EB 染色。miR-21 扩增引物设计如下:上游引物:5′-GACTGAGTACAAACTGGTGG-3′;下游引物:5′-GGGCCTCACCTCTATGGTG-3′。

5. 酶联免疫吸附(ELISA):应用酶联免疫吸附法检测血清 HIF-1α 与 VEGF-A 浓度。HIF-1α 与 VEGF-A 特异性 ELISA 检测试剂盒购自云南精赛顿生物制剂公司。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。详细步骤如下:首先从平衡至室温的盒子中取出样品,其余部分置于 4℃ 冰箱中。除空白孔外,将样品(100 微升/孔)以及不同浓度的标准物质(100 微升/孔)分别加入孔中,反应孔用胶纸密封。37℃ 温育浴 90min 后,将板洗涤 4 ~ 6 次。之后,用纸交将板干燥。除空白孔外,所有其他孔与生物素抗体(100 微升/孔)混合,37℃ 反应 30min。将板洗涤 4 次后,进行避光孵育 20min。之后,每个孔依次加入 100 微升终止反应液混合以结束反应。将反应板放入酶标仪(BioTek Instruments, Burlington, VT)中,测量 *A*450 值。根据样品的 *A* 值对 HIF-1α 与 VEGF-A 含量进行计数,然后乘以样品的稀释比,获得样品 HIF-1α 与 VEGF-A 的实际浓度。将平均值作为相对数量。

6. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行分析处理。计数资料采用百分比(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验或方差分析;采用 *Spearman* 相关性分析 miR-21 与 HIF-1α、miR-21 与 VEGF-A、HIF-1 与 VEGF 之间的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 两组受试者一般临床资料比较:两组患者性别、年龄、吸烟、喝酒等一般资料以及临床血液生化指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组受试者一般临床资料比较（$\bar{x} \pm s$）

项目	研究组（$n=63$）	对照组（$n=60$）	P
性别（男性/女性）	36/27	34/26	0.957
年龄（岁）	61.59 ±8.13	58.96 ±9.21	0.095
吸烟（n）	43	43	0.680
饮酒（n）	48	46	0.950
肌酐（μmol/L）	6.32 ±1.36	5.93 ±1.32	0.109
血糖（mmol/L）	5.33 ±0.91	5.29 ±0.59	0.774
谷丙转氨酶（IU/L）	30.09 ±9.52	28.57 ±6.08	0.296
谷草转氨酶（IU/L）	31.16 ±6.71	28.91 ±6.84	0.068
甘油三酯（mmol/L）	1.26 ±0.58	1.15 ±0.52	0.271
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.76 ±0.61	2.85 ±0.83	0.439

2. 两组受试者血清 miR－21、HIF－1α 和 VEGF－A 水平变化比较：与对照组比较，在 1、3、5、7、10 天，研究组血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。在急性脑梗死发作后 1 天，患者血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平达到最高，随着发病后时间的延长（1 天→3 天→5 天→7 天→10 天），研究组患者血清 miR－21、HIF－1α、VEGF－A 表达水平均逐渐降低。详见表 2。

3. 急性脑梗死患者不同体积组血清 miR－21 表达水平变化：研究组患者在急性脑梗死发作后的 1、3、5、7、10 天，与小梗死组比较，中梗死组患者血清 miR－21 表达水平显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与中梗死组比较，大梗死组患者血清 miR－21 表达水平均显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 3）。

4. 急性脑梗死患者不同体积组血清 HIF－1α 表达水平变化：研究组患者在急性脑梗死发作后的 1、3、5、7、10 天，与小梗死组比较，中梗死组患者血清 HIF－1α 表达水平显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与中梗死组比较，大梗死组患者血清 HIF－1α 表达水平显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 4）。

表 2 两组受试者血清 miR－21、HIF－1α 和 VEGF－A 水平变化比较（$\bar{x} \pm s$）

时间点	miR－21		HIF－1α（ng/ml）		VEGF（ng/ml）	
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组
1 天	1.96 ±0.35*		1722.69 ±401.35*		265.51 ±38.36*	
3 天	1.74 ±0.41*		1358.72 ±313.41*		203.69 ±33.37*	
5 天	1.66 ±0.37*	1.24 ±0.28	900.68 ±276.57*	394.76 ±96.58	191.76 ±35.02*	89.76 ±11.73
7 天	1.56 ±0.28*		719.43 ±211.38*		162.42 ±32.23*	
10 天	1.43 ±0.33*		583.79 ±116.32*		140.97 ±24.69*	

与对照组比较，* $P<0.05$

表 3 急性脑梗死患者不同体积组血清 miR－21 表达水平变化（$\bar{x} \pm s$）

时间点	小梗死组（$n=31$）	中梗死组（$n=21$）	大梗死组（$n=11$）	F	P
1 天	1.71 ±0.36	1.94 ±0.43*	2.23 ±0.51*#	6.828	0.002
3 天	1.55 ±0.34	1.76 ±0.39*	2.05 ±0.32*#	8.431	0.001
5 天	1.41 ±0.29	1.67 ±0.31*	1.91 ±0.26*#	13.257	0.000
7 天	1.32 ±0.28	1.55 ±0.29*	1.76 ±0.23*#	11.547	0.000
10 天	1.12 ±0.26	1.39 ±0.28*	1.67 ±0.31*#	17.631	0.000

与小梗死组比较，* $P<0.05$；与中梗死组比较，# $P<0.05$

表 4 急性脑梗死患者不同体积组血清 HIF－1α 表达水平变化（ng/ml，$\bar{x} \pm s$）

时间点	小梗死组（$n=31$）	中梗死组（$n=21$）	大梗死组（$n=11$）	F	P
1 天	1543.74 ±300.23	1819.94 ±410.81*	2216.67 ±449.63*#	14.133	0.000
3 天	1146.62 ±268.05	1309.67 ±302.59*	1573.81 ±367.84*#	8.530	0.001
5 天	739.28 ±218.34	863.49 ±205.68*	1038.92 ±271.15*#	7.599	0.001
7 天	518.35 ±124.73	724.37 ±213.09*	896.61 ±216.67*#	21.501	0.000
10 天	423.47 ±97.05	526.59 ±109.28*	718.76 ±184.71*#	24.946	0.000

与小梗死组比较，* $P<0.05$；与中梗死组比较，# $P<0.05$

5. 急性脑梗死患者不同体积组血清 VEGF－A 表达水平变化：研究组患者在急性脑梗死发作后的

1、3、5、7、10 天，与小梗死组比较，中梗死组患者血清 VEGF－A 表达水平显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与中梗死组比较，大梗死组患者血清 VEGF－A 表达水平显著增加，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 5）。

表 5　急性脑梗死患者不同体积组血清 VEGF－A 表达水平变化（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

时间点	小梗死组（$n=31$）	中梗死组（$n=21$）	大梗死组（$n=11$）	F	P
1 天	201.45±39.74	243.79±40.66*	294.84±45.47*#	22.337	0.000
3 天	187.63±31.69	203.54±34.78*	245.72±30.12*#	12.969	0.000
5 天	166.67±33.16	187.93±31.23*	221.42±38.74*#	11.114	0.000
7 天	143.58±30.94	167.71±32.08*	190.67±34.34*#	9.797	0.000
10 天	118.94±19.89	139.62±22.74*	163.33±23.22*#	18.635	0.000

与小梗死组比较，*$P<0.05$；与中梗死组比较，#$P<0.05$

6. 急性脑梗死患者血清 miR－21 和 HIF1－α、VEGF－A 水平的相关性分析：*Spearman* 相关性分析显示，研究组患者发病后，血清 miR－21 与 HIF－1α 水平呈明显正相关（$r=0.515$，$P<0.05$），miR－21 与 VEGF－A 水平呈明显正相关（$r=0.553$，$P<0.05$），HIF－1α 与 VEGF－A 水平呈明显正相关（$r=0.726$，$P<0.05$，图 1）。

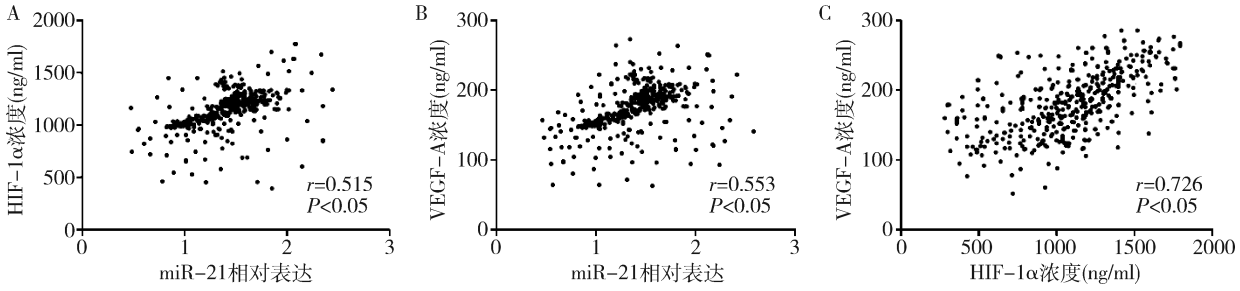


图 1　急性脑梗死患者血清 miR－21 和 HIF－1α、VEGF－A 水平的相关性分析

讨　论

微小 RNA（miRNA）是长 21～25nt 的非编码 RNA 分子，其通过靶向结合 mRNA 的 3′非翻译区（3′UTR）来抑制转录和转录后水平的基因表达，从而参与调节人类胚胎发育、细胞分化、代谢、肿瘤形成等多种生物学过程。miRNA 具有广泛的基因调节能力，每种 miRNA 可以调控多个靶基因，同样，每种 mRNA 也可以受多种 miRNA 调节，这种复杂的调节网络使 miRNA 表现出多样性功能，从而参与多种信号转导通路。最近研究发现，在脑血管疾病的发生、发展过程中，miRNA 广泛参与动脉粥样硬化、脑缺血缺氧耐受、脑水肿、神经保护等多种病理生理过程[6,7]。

大量动物和临床研究发现，miRNA 表达谱在发生脑卒中的脑组织和血液中呈现异常变化，提示 miRNA 参与脑卒中的病理生理过程。Jeyaseelan 等[8]发现，大鼠缺血再灌注后脑组织中多种 miRNA 表达谱发生特异性变化，且在缺血脑组织中高表达的 miRNA 可在血液中检测到，其变化与脑缺血损伤的生物标志物基质金属蛋白酶－9 变化一致。Liu 等[9]发现，成年大鼠脑梗死后，脑组织和血清内 miR－298、miR155、miR3256 等多种 miRNA 表达水平均显著上调或下调。这些结果均显示，脑梗死后，血液内 miRNA 和脑组织内 miRNA 变化一致，即血清中 miRNA 的变化可以反映脑组织中 miRNA 变化，提示，血清 miRNA 水平的变化可以作为脑梗死的潜在新型生物标志物。Gan 等[10]发现，脑梗死患者血液中miR－145 表达水平明显增加，高表达的 miR－145 通过促进神经嵴干细胞向血管平滑肌细胞表型转化，从而促进血管内皮细胞重建，并提出 miR－145 可能成为第 1 个缺血性脑卒中的潜在血清生物标志物。Zeng 等[11]发现，急性脑梗死患者外周血 miR－210 表达水平显著降低，且在患病后第 7 天和 14 天变化明显，并提出 miR－210 动态变化与患者脑梗死严重程度有关。Tsai 等[12]发现，缺血性脑血管疾病患者的血清中 miR－21 表达水平显著升高，可能作为预测脑血管疾病的潜在生物标志物。与此一致，本研究发现急

性脑梗死患者血清 miR－21 水平显著增加，血清中 miR－21 的增加可能预示着急性脑梗死的发生。在脑梗死急性期的同一时间点，随着脑梗死面积的增加，miR－21 表达水平逐渐增加，这提示 miR－21 在急性脑梗死患者血清中表达水平的增加与疾病严重程度有关，有可能作为急性脑梗死的潜在生物标志物。

缺氧诱导因子(HIF－1)是目前发现唯一在特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子。研究表明，脑梗死的病理过程中，脑组织由于缺氧而产生较高水平 HIF－1，HIF－1 进一步与其亚单位结合，形成有活性的 HIF－1α 并分泌致血液中，使外周血 HIF－1α 水平增加，并激活相关靶基因的转录，使血管内皮生长因子(VEGF)及其他下游因子表达水平增加，从而修复损伤血管的内皮，促进新生血管形成，并刺激红细胞再生[13]。HIF－1 作为低氧应答时基因表达和恢复内环境稳定的调节中心，脑梗死后其表达水平的增加对机体起积极保护作用，以减轻缺血、缺氧后的不良反应[14～16]。VEGF 作为 HIF－1 转录因子的下游靶基因，在新血管形成之前对神经组织起直接保护作用。研究发现，机体缺氧时，HIF－1α 激活 VEGF 的转录，从而使 VEGF 的生物活性增加。在缺血导致的脑组织损伤中，VEGF 活性的增加能够促进内皮细胞的增殖、迁移和新血管生成[17,18]。这些研究提示，在脑梗死后，HIF－1 与 VEGF 在分子水平上的变化，使机体对缺血环境产生适应性变化，以减轻缺血、缺氧对机体的损伤。

李建军等[19]发现，急性脑梗死患者发病后 1、3、7 天，血清 HIF－1α 和 VEGF 水平均显著增加。与此一致，廖彬等[20]发现，急性脑梗死患者发病后 1 天，HIF－1α 和 VEGF 表达水平达到高峰，在 3、5、7、14 天，HIF－1α 表达水平虽逐渐降低，但仍显著高于对照组。本研究发现，急性脑梗死患者发病 1、3、5、7、10 天后，血清 HIF－1α 和 VEGF－A 表达水平均显著高于对照组，与以往研究结果一致。

谭新杰等[21]发现，在成年大鼠局灶性脑梗死的治疗中，HIF－1α 基因治疗能够通过修复和保护脑组织神经元，降低脑梗死面积而发挥急性脑梗死治疗作用。Yang 等[22]发现，VEGF 表达水平的降低能够使脑缺血引起的梗死体积增加，并提出内源性 VEGF 在缺血脑组织中表达水平的增加与神经保护作用有关。这些研究提示脑梗死面积与 HIF－1α 和 VEGF 表达水平的变化有关。本研究发现，在脑梗死急性期的同一时间点，脑梗死面积越大，HIF－1α 和 VEGF 表达水平越高，提示脑梗死病灶面积可能影响血清 HIF－1α 和 VEGF 的表达水平。进一步进行相关性分析发现，HIF－1α 与 VEGF－A 呈明显正相关。这些结果表明，梗死面积越大，脑细胞及周围脑组织水肿程度和缺氧状况越严重，从而导致 HIF－1α 被大量激活，患者血清 HIF－1α 含量上升越明显，进而刺激其下游靶点 VEGF 的转录，使 VEGF－A 表达水平逐渐增加。

大量研究已证实 miR－21 与缺氧有关[23]。Song 等[24]发现 miR－21 过表达能够使 PTEN 降低、p－Akt 升高，随后使 HIF－1α 表达增加，而 miR－21 抑制则导致 PTEN 升高、p－Akt 降低，从而使 HIF－1α 降低，推断 HIF－1α 表达水平的上调与 miR－21 的过表达有关。与此一致，Liu 等[25]发现在缺氧条件下，miR－21 通过调控 PTEN/Akt 信号途径调节 HIF－1α 表达。陈惠军等[26]发现在缺血缺氧情况下，miR－21 表达水平上调，使 HIF－1α 表达上调，从而发挥脑组织保护作用。本研究进行相关性分析发现，在急性脑梗死患者中，miR－21 与 HIF－1α 及 VEGF－A 表达水平均呈显著正相关。结合过往研究推测，在脑梗死急性发作期，患者脑组织出现缺血缺氧情况，miR－21 表达的上调使 HIF－1α 表达水平增加，HIF－1α 作为转录因子，激活 VEGF 基因转录，从而使 VEGF 表达水平增加，从而使机体对缺血环境产生适应性变化。

综上所述，在急性脑梗死患者血清中 miR－21、HIF－1α 和 VEGF 表达水平的增加与疾病严重程度有关，且三者在急性脑梗死中存在相关性，可作为判断脑损伤的潜在生物学标志物。

参考文献

1 何雪冬，赵秋玲，于国伟. 脑梗死血清学危险因素流行病学研究进展[J]. 西北民族大学学报:自然科学版，2016，37(4):58－61

2 张媛. 抗血小板药物的依从性现状及其与卒中复发的关系[D]. 河北医科大学，2016

3 杨纪元，费爱华. 影响急性脑梗死预后的血浆生物标志物研究进展[J]. 医学综述，2016，22(20):3965－3968

4 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志，1996，24(6):379－380

5 张爱明，郭晨岚，李方明. 半夏白术天麻汤加减对急性脑梗死的疗效及其对 VEGF，Ang－2 和 NSE 水平的影响[J]. 中医药信息，2017，34(1):73－76

6 Zeng Y，Liu JX，Yan ZP，*et al*. Potential microRNA biomarkers for acute ischemic stroke[J]. Int J Mol Med，2015，36(6):1639－1647

7 Duris K，Lipkova J. The role of microRNA in ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Curr Drug Deliv，2016，23(19):781－789

8 Jeyaseelan K, Lim KY, Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke, 2008, 39(3):959 – 966

9 Liu DZ, Tian Y, Ander BP, *et al*. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures[J]. J Cerebral Blood Flow Metab, 2010, 30(1): 92 – 101

10 Gan CS, Wang CW, Tan KS. Circulatory microRNA – 145 expression is increased in cerebral ischemia[J]. Genet Mol Res GMR, 2012, 11(1):147

11 Zeng L, Liu J, Wang Y, *et al*. MicroRNA – 210 as a novel blood biomarker in acute cerebral ischemia[J]. Front Biosci, 2011, 3(4): 1265

12 Tsai PC, Liao YC, Wang YS, *et al*. Serum microRNA – 21 and microRNA – 221 as potential biomarkers for cerebrovascular disease. [J]. J Vasc Res, 2013, 50(4):346 – 354

13 Ceren E, Arjun R, Wei H, *et al*. Hypoxia inducible factor – 1α (HIF – 1α) and some HIF – 1 target genes are elevated in experimental glaucoma[J]. J Mol Neurosci Mn, 2010, 42(2):183 – 191

14 Zhang TY, Yang JL, Huo BJ. Effect of overexpression of hypoxia – inducible factor – 1α induced by hyperoxia in vivo in LNCaP tumors on tumor growth rate. [J]. Asian Pac J Tropic Med, 2015, 8(10): 797 – 802

15 André H, Tunik S, Aronsson M, *et al*. Hypoxia – inducible factor – 1α is associated with sprouting angiogenesis in the murine laser – induced choroidal neovascularization model[J]. Investi Ophthalmol Visual Sci, 2015, 56(11):6591 – 6640

16 Lee CS, Choi EY, Lee SC, *et al*. Resveratrol inhibits hypoxia – induced vascular endothelial growth factor expression and pathological neovascularization[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(6):1678 – 1685

17 王佩, 韩静, 张唯, 等. 纳洛酮对急性缺血性脑卒中患者血清血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(7):750 – 754

18 Zhang H, Jia X, Han F, *et al*. Dual – delivery of VEGF and PDGF by double – layered electrospun membranes for blood vessel regeneration[J]. Biomaterials, 2013, 34(9):2202 – 2212

19 李建军, 杨士芝, 吴茂礼, 等. 67 例急性脑梗死患者血清 HIF – 1α 及 VEGF 水平变化[J]. 山东医药, 2015,55(31):107 – 108

20 廖彬, 王丽平, 徐沙丽, 等. 急性脑梗死患者血清低氧诱导因子 – 1α 与血管内皮生长因子水平及意义[J]. 中国老年学, 2016, 36(21):5277 – 5279

21 谭新杰, 焦桂萍, 任雁京, 等. 局灶性脑梗死后缺氧诱导因子 – 1α 基因的治疗作用及机制研究[J]. 贵州科学, 2007, 25(5): 377 – 384

22 Yang ZJ, Bao WL, Qiu MH, *et al*. Role of vascular endothelial growth factor in neuronal DNA damage and repair in rat brain following a transient cerebral ischemia[J]. J Neurosc Res, 2002, 70(2):140

23 Shen SM, Li XB, Jia YF, *et al*. Hypoxia – regulated microRNAs in human cancer[J]. 中国药理学报, 2013, 34(3):336 – 341

24 Song L, Liu S, Zhang L, *et al*. MiR – 21 modulates radiosensitivity of cervical cancer through inhibiting autophagy via the PTEN/Akt/HIF – 1α feedback loop and the Akt – mTOR signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9):1 – 8

25 Liu Y, Nie H, Zhang K, *et al*. A feedback regulatory loop between HIF – 1α and miR – 21 in response to hypoxia in cardiomyocytes[J]. FEBS Let, 2014, 588(17):3137 – 3147

26 陈惠军, 杨廷桐. 新生儿缺氧缺血性脑病血清中 miRNA – 21 调控 HIF – 1α 表达及临床意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(1):32 – 34

（收稿日期:2017 – 12 – 01）
（修回日期:2017 – 12 – 29）

（上接第 94 页）

9 Kitamura Y, Allison SJ, Jha RC, *et al*. MRI of adenomyos is changes with uterine artery embolization[J]. AJR Am J Roentgeno, 2006, 186(7): 855 – 864

10 Onofrio T, Antonio Simone L, Emanuele S. Chronic pelvic pain in endome – triosis: an overview[J]. Clin Med Res, 2013, 5(3): 153 – 163

11 彦豪. 实用临床介入诊疗学图解[M]. 北京:科学出版社, 2007: 554 – 558

12 Kazemi E, Alavi A, Aalinezhad F, *et al*. Evaluation of the relationship between prioruterine surgery and the incidence of adenomyosis in the Shariati Hospital in Bandar – Abbas, Iran, from 2001 to 2011[J]. Electron Physician, 2014, 6(3):912 – 918

13 Giuseppe B. Adenomyosis and endometriosis have a common origin [J]. J Obstet Gynaecol India, 2011, 61(2): 146 – 152

14 蒋政, 谭伟, 胡浩, 等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(31): 4822 – 4824

15 杨娟. 不同术式对子宫肌瘤患者内分泌功能及性功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(31): 4822 – 4824

16 姚莉, 许博. 子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤 100 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(22): 54 – 55

17 Coelho SM, Perez Ede L, Lins CD1, *et al*. Epidemiological profile And postoperative complications of women undergoing gynecological surgery in a reference center in the northern brazilian legal amazon [J]. Rev Col Bras Cir, 2015, 42 (6): 372 – 375

18 Albanito L, Lappano R, Madeo A, *et al*. Effects of atrazine on estroge receptor and G protein – coupled receptor 30 – mediated signaling and roliferation in a ncer cells and cancer – associated fibroblasts [J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(5): 493 – 499

19 沈丹, 祝育德, 肖贤, 等. 腹腔镜下保守手术与子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌症疗效比较[J]. 川北医学院学报, 2011, 12(6): 513 – 517

（收稿日期:2018 – 04 – 23）
（修回日期:2018 – 05 – 20）