

## HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 表达与脑挫伤患者预后的相关性研究

包强吉 陈淑君 李一鸣 曹大海 杨明飞

638500 广安市人民医院神经外科(包强吉); 810016 西宁, 青海大学研究生院(陈淑君、李一鸣、曹大海); 810007 西宁, 青海省人民医院神经外科(杨明飞)

通信作者: 杨明飞, Email: iloveyoucmu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.10.003

**【摘要】目的** 探讨脑挫伤患者伤后 24 h 内缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、miRNA-21 水平变化与患者预后的关系。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 11 月在青海省人民医院神经外科住院治疗的 30 例脑挫伤患者为脑挫伤组, 同期选取在我院体检中心体检的 15 名健康人群为健康对照组。分别采用酶联免疫吸附试验和逆转录-聚合酶链式反应检测两组血清 HIF-1 $\alpha$  和 miRNA-21 水平。患者的创伤严重程度采用格拉斯哥昏迷评分(GCS)评估, 并根据入院后 7 d GCS 评分变化将患者分为 GCS 评分减少组( $n=14$ )和增加组( $n=16$ )。患者伤后 30 d 格拉斯哥预后评分(GOS)1~3 分定义为预后不良。采用 Spearman 相关分析脑挫伤患者 GCS 评分与 HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 之间的关系, 通过多因素 Logistic 回归分析患者预后不良的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miRNA-21 和 HIF-1 $\alpha$  对脑挫伤患者预后不良的诊断价值。**结果** 脑挫伤组的血清 HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义( $t=-5.991$ 、 $-6.722$ ;  $P < 0.05$ )。患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 水平与 GCS 评分、GOS 评分呈负相关( $r=-0.74$ 、 $-0.54$ 、 $-0.51$ 、 $-0.62$ ;  $P < 0.001$ ), 血清 HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 水平呈正相关( $r=0.50$ ,  $P < 0.001$ )。入院后 7 d, GCS 评分增加组的 HIF-1 $\alpha$  水平低于 GCS 评分减少组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组的 miRNA-21 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清 HIF-1 $\alpha$  水平为 305.00 pg/ml、miRNA-21 水平为 3.95, 区分 30 d 预后不良患者的特异度和敏感度分别为 90.5% 和 66.7%、95.2% 和 66.7%。**结论** 血清 HIF-1 $\alpha$  和 miRNA-21 有助于脑挫伤的预后预测。

**【关键词】** 脑挫伤; 缺氧诱导因子; 微小核糖核酸-21; 严重程度; 预后

**基金项目:** 青海省卫生健康系统重点课题(2021-wjzd-01)

### Correlation among the expression of HIF-1 $\alpha$ and miRNA-21 with prognosis in patients with brain contusion

Bao Qiangji, Chen Shujun, Li Yiming, Cao Dahai, Yang Mingfei  
Neurosurgery Department, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638500, China (Bao QJ); Graduate School, Qinghai University, Xining 810016, China (Chen SJ, Li YM, Cao DH); Neurosurgery Department, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China (Yang MF)  
Corresponding author: Yang Mingfei, Email: iloveyoucmu@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the changes of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and miRNA-21 levels in brain contusion patients within 24 hours after injury and their correlation with prognosis. **Methods** Thirty patients with brain contusion in the Neurosurgery Department of Qinghai Provincial People's Hospital from March 2021 to November 2022 were in the brain contusion group, while 15 healthy individuals who underwent physical examination in Physical Examination Center were included in the control group during the same period. Two groups of serum HIF-1 $\alpha$  and miRNA-21 levels were detected using enzyme-linked immunosorbent assay and reverse transcription polymerase chain reaction, respectively. The severity of the patient's trauma was evaluated using the Glasgow Coma Scale (GCS), and the patient was divided into a decreased GCS score group ( $n=14$ ) and an increased GCS score group ( $n=16$ ) based on changes in the GCS score 7 days after admission. The Glasgow Outcome Scale (GOS) score of 1 to 3 points 30 days after injury was defined as poor prognosis. Spearman correlation was used to analyze the relationship between GCS score and HIF-1 $\alpha$

and miRNA-21 in patients with brain contusion, and the influencing factors of poor prognosis were analyzed through multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of miRNA-21 and HIF-1 $\alpha$  for poor prognosis in patients with brain contusion. **Results** The serum levels of HIF-1 $\alpha$  and miRNA-21 in the brain contusion group were higher than those in the control group, with statistical differences ( $t=-5.991, -6.722; P < 0.05$ ). The serum levels of HIF-1 $\alpha$  and miRNA-21 were negatively correlated with GCS score and GOS score ( $r=-0.74, -0.54, -0.51, -0.62; P < 0.001$ ), while the serum levels of HIF-1 $\alpha$  and miRNA-21 were positively correlated ( $r=0.50, P < 0.001$ ), and the differences were all statistically significant. On the seventh day after admission, the HIF-1 $\alpha$  level in the increased GCS score group was lower than that in the decreased GCS score group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in miRNA-21 levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). The specificity and sensitivity of serum HIF-1 $\alpha$  levels of 305.00 pg/ml and miRNA-21 levels of 3.95 for distinguishing patients with poor prognosis were 90.5% and 66.7%, 95.2% and 66.7%, respectively. **Conclusions** Serum HIF-1 $\alpha$  and miRNA-21 may be useful biomarkers for predicting the prognosis of brain contusion.

**【Key words】** Brain contusion; Hypoxia inducible factor; MicroRNA-21; Severity; Prognosis

**Fund program:** Key Issues in Qinghai Health and Wellness System(2021-wjzd-01)

颅脑损伤是青壮年人群致死、致残的重要原因。据WHO统计,创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)在美国每年影响大约350万人<sup>[1]</sup>。TBI中的脑挫伤可直接导致中枢神经系统结构和功能急性损害,伴随血管断裂出血,造成颅内占位效应。出血灶脑组织缺血缺氧造成细胞凋亡,且出血灶周围脑组织受压,导致脑水肿形成,并在发病后第7天达高峰,最终严重影响患者预后<sup>[2]</sup>。

缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是能够在细胞低氧状态下特异性发挥活性作用的转录因子,是氧感知系统的重要组成部分<sup>[3]</sup>。动物实验研究表明,TBI中HIF-1 $\alpha$ 下游的miRNA-21表达上调<sup>[4-5]</sup>。miRNA-21通过抑制肿瘤抑制因子磷酸酶和张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)基因的表达,解除PTEN对PI3K/Akt通路的抑制作用,而PI3K/Akt通路可促进HIF-1 $\alpha$ 的表达,进一步提高HIF-1 $\alpha$ 水平<sup>[6]</sup>。此外,PI3K/Akt通路中的Akt亦受脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟化作用而降解,低氧状态下Akt降解减少,进一步促进PI3K/Akt通路的活化<sup>[7-8]</sup>。TBI动物模型体内miRNA-21水平的增高伴随着血管内皮重建标志物酪氨酸激酶受体-2(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains-2, Tie-2)水平升高<sup>[9-11]</sup>,促进TBI病灶的血管再生,抑制血-脑脊液屏障损伤,加速血肿吸收,继而减轻脑水肿,改善动物模型的神经功能预后<sup>[12]</sup>。因此,本研究分析HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21两种标志物在脑挫伤患者体内变化水平,旨在为改善脑挫伤患者预后提供依据。

## 一、对象与方法

1.研究对象:选取2021年3月至2022年11月于青海省人民医院神经外科住院治疗的患者为脑挫伤组。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)明确头颅外伤史且CT平扫影像诊断为脑挫伤(本研究也包括脑裂伤);(3)入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)为9~15分<sup>[13]</sup>;(4)临床、影像及随访资料完整;(5)受伤到入院时间 $< 24$  h;(6)严格按照脑挫伤临床路径给予临床治疗。排除标准:(1)处于妊娠期或哺乳期;(2)合并急、慢性感染;(3)有脑卒中、严重创伤、脑肿瘤等神经系统疾病病史;(4)既往使用抗凝和(或)抗血小板药物;(5)既往有恶性肿瘤、尿毒症、肝硬化、慢性心肺疾病等全身性疾病;(6)合并硬膜下/外血肿、颅骨骨折等并发症;(7)无法取得血样;(8)拒绝参加本研究;(9)复查CT前行手术治疗;(10)中途离院。

同期选取在我院体检中心接受体检的健康人群为健康对照组。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)CT报告未见明显异常;(3)自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)处于妊娠期或哺乳期;(2)患有感染性疾病;(3)患有神经系统疾病;(4)有外伤、手术史。本研究已获得青海省人民医院伦理委员会的批准(批件号:2021-50)。

2.研究方法:(1)一般资料收集。采用一般资料调查表收集受试者的年龄、体重指数、性别。于患者收住院后进行常规体检和实验室检查,包括白细胞、血红蛋白、血小板、纤维蛋白原、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血钠、血钾、血糖等。(2)病情变化及预后评估。由2名神经外科住院医师采用GCS评估患者的创伤严

重程度,根据GCS评分将患者分为轻型(GCS评分为13~15分)和中型(GCS评分为9~12分)<sup>[13]</sup>,有异议时由第3名评审员(神经外科主任医师资质)进行重新评定。①病情变化评估:利用GCS评分变化进行病情评估<sup>[13]</sup>,统计脑挫伤患者入院后GCS评分以及入院后7 d的GCS评分,根据患者GCS评分变化分为减少组和增加组。②预后评估:所有患者在伤后30 d完成随访,并记录格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Score, GOS)以评估预后,1分为死亡、2分为植物状态、3分为重残、4分为轻残、5分为恢复良好<sup>[14]</sup>。本研究中GOS评分1~3分为预后不良<sup>[15]</sup>。(3)规范化临床治疗。所有纳入患者均给予临床常规治疗方案。(4)血样收集及检测。健康对照者在体检中心由医务人员在合适的环境下进行血样采集,患者入院后(即伤后24 h内)由护士通过抗凝管采集外周血3~5 ml,静止1 h后离心(3 000 r/min)10 min,用移液枪吸取上清后置于冻存管中,置于-80℃冰箱保存。本研究所有生物标本由新疆欧易生物科技有限公司进行RT-PCR检测,公司技术人员对临床信息不知情。将2次测定结果取平均值进行分析。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。采用Spearman相关分析脑挫伤患者血清miRNA-21、HIF-1 $\alpha$ 水平与30 d预后的关系。采用Stata软件比较患者入院时GCS评分、30 d GOS评分与血清HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-21水平的关系。采用多因素Logistic回归分析脑挫伤患者预后不良的影响因素。血清miRNA-21和HIF-1 $\alpha$ 对脑挫伤患者预后不良的诊断价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积进行分析。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 脑挫伤组和健康对照组一般资料比较:最终纳入30例脑挫伤患者和15名健康对照者。脑挫伤患者年龄18~69岁,健康对照者年龄21~60岁。两组年龄、体重指数和性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2. 脑挫伤组和健康对照组血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平比较:脑挫伤组的血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

3. 脑挫伤患者血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平与入院时GCS评分之间的相关性分析:脑挫伤患

表1 脑挫伤组和健康对照组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	性别[例(%)]	
				男	女
脑挫伤组	30	52.88 ± 10.33	23.63 ± 2.99	11(36.7)	19(63.3)
健康对照组	15	51.00 ± 5.32	23.30 ± 2.56	7(46.7)	8(53.3)
$t/\chi^2$ 值		0.659	0.330	0.417	
$P$ 值		0.513	0.742	0.519	

表2 脑挫伤组和健康对照组HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ (pg/ml)	miRNA-21
脑挫伤组	30	274.27 ± 69.46	3.18 ± 1.20
健康对照组	15	155.47 ± 45.68	1.06 ± 0.25
$t$ 值		5.991	6.722
$P$ 值		0.037	< 0.001

注: HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21

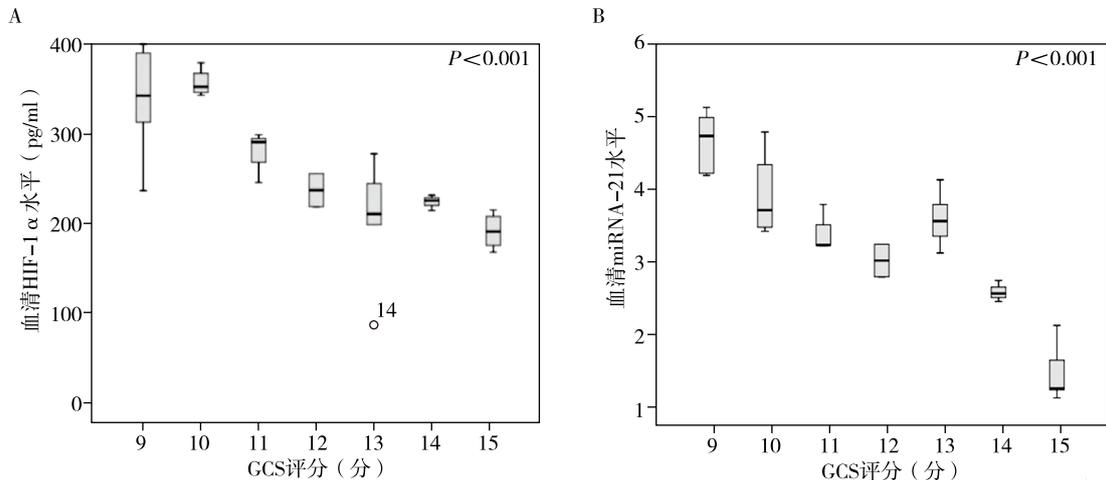
者的血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平与入院时GCS评分呈负相关( $r = -0.74$ 、 $-0.54$ ;  $P$ 均 $< 0.001$ ),血清miRNA-21水平与HIF-1 $\alpha$ 水平呈正相关( $r = 0.50$ ,  $P < 0.001$ )。见图1。

4. 脑挫伤患者入院后7 d GCS评分增加组和GCS评分减少组HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平比较:入院后7 d, GCS评分增加组的miRNA-21、HIF-1 $\alpha$ 水平低于GCS评分减少组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

5. 脑挫伤患者30 d预后不良组与预后良好组临床资料比较:两组患者血糖、hs-CRP、HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21、入院时GCS评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表4。相关性分析结果显示,脑挫伤患者的血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平与入院时的GOS评分呈负相关( $r = -0.51$ 、 $-0.62$ ; 均 $P < 0.001$ ),见图4。

6. 脑挫伤患者预后不良影响因素的多因素Logistic回归分析:以脑挫伤患者预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量,进行多因素Logistic回归分析。结果显示,入院GCS评分、hs-CRP、HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21是脑挫伤患者预后不良的影响因素( $P < 0.05$ ),见表5。

7. 血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平预测脑挫伤患者30 d预后不良的ROC曲线分析:血清HIF-1 $\alpha$ 水平305.00 pg/ml为最佳截断值,区分30 d预后不良患者的ROC曲线下面积为0.741(95%CI=0.500~0.980,  $P = 0.039$ ),特异度和敏感度分别为90.5%和66.7%,



注: A为不同GCS评分患者的血清HIF-1 $\alpha$ 水平比较; B为不同GCS评分患者的血清miRNA-21水平比较; GCS格拉斯哥昏迷评分; HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21

图1 基于GCS评分的脑挫伤患者血清HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-21水平箱型图

表3 入院后7 d GCS评分增加组和GCS评分减少组脑挫伤患者HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ (pg/ml)	miRNA-21
GCS评分减少组	14	321.88 $\pm$ 46.17	3.41 $\pm$ 0.61
GCS评分增加组	16	219.86 $\pm$ 48.20	1.61 $\pm$ 0.79
<i>t</i> 值		5.915	10.340
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注: GCS 格拉斯哥昏迷评分; HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21

约登指数为0.571; 血清miRNA-21水平3.95为最佳截断值, 区分30 d预后不良患者的ROC曲线下面积为0.817(95%CI=0.615 ~ 1.000,  $P=0.007$ ), 特异度和敏感度分别为95.2%和66.7%, 约登指数为0.619。见图2。

**讨论** 本研究结果显示, 脑挫伤组患者的血清HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-21水平高于健康对照组; 患者入院时GCS评分与血清HIF-1 $\alpha$ 和miRNA-21水平呈负相关, 血清HIF-1 $\alpha$ 水平与miRNA-21水平呈正相关; 患者入院后7 d GCS评分增加组患者的血清HIF-1 $\alpha$ 水平低于GCS评分减少组。多因素分析结果显示, 入院GCS评分、hs-CRP、HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21均是脑挫伤患者30 d预后不良的影响因素。以上结果表明, 血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21浓度升高与创伤严重程度密切相关, 血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21浓度升高与头部创伤后30 d的不良预后高度相关, 血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21浓度在TBI患者中具有预后预测能力。因此, 血清HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21在脑挫伤患者中可能是有价值的预后指标。

HIF-1 $\alpha$ 引起miRNA-21的分子级联可能是导致继发性细胞损伤, 并最终导致脑挫伤后神经功能障碍病理轨迹的一部分。HIF是一种肥大核转录因子, 也是细胞氧稳态的主要调节因子, 负责调控对缺氧的适应性生理和病理生理反应<sup>[16]</sup>, 如调节细胞代谢葡萄糖转运蛋白、血管生成和自由基清除等<sup>[17-18]</sup>。HIF-1由氧调节的HIF-1 $\alpha$ 和组成性表达的HIF-1 $\beta$ 组成。作为HIF的亚基之一, HIF-1 $\alpha$ 的表达依赖于氧水平, 低氧介导的HIF-1 $\alpha$ 翻译后修饰对维持细胞和机体内环境稳态响应内外刺激至关重要。在TBI后继发性损伤的急性期, HIF-1 $\alpha$ 表达迅速上调<sup>[19-20]</sup>, 并且在再灌注和TBI慢性期迅速降解<sup>[21]</sup>。由于HIF-1 $\alpha$ 通路参与了TBI后的病理和神经修复机制和功能, HIF-1 $\alpha$ 在TBI中的作用仍然存在争议<sup>[22]</sup>。在TBI后的缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$ 会对血-脑脊液屏障、脑水肿和细胞凋亡产生不利影响<sup>[18, 22]</sup>。TBI存在不同类型的脑组织缺氧, 包括低氧性低氧、贫血性低氧、高亲和力和低氧、缺血性低氧、弥散性低氧、细胞毒性低氧和高代谢低氧<sup>[23]</sup>。因此, 血清HIF-1 $\alpha$ 水平的升高可能与TBI后脑组织缺氧有关。HIF-1 $\alpha$ 还可通过血-脑脊液屏障破坏<sup>[24-25]</sup>、脑水肿<sup>[26-27]</sup>、神经元凋亡<sup>[28]</sup>、神经炎症<sup>[29]</sup>等多种途径诱导继发性脑损伤。

有关TBI的动物实验研究显示, HIF-1 $\alpha$ 下游的miRNA-21表达上调<sup>[30]</sup>, miRNA-21通过抑制PTEN的表达解除PTEN对PI3K/Akt通路的抑制作用, PI3K/Akt通路可促进HIF-1 $\alpha$ 的表达, 进一步提高HIF-1 $\alpha$ 水平。本研究结果显示脑挫伤组血清miRNA-21和HIF-1 $\alpha$ 水平高于健康对照组, 血清

表4 脑挫伤患者30 d预后良好组与预后不良组的临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	白细胞( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白(g/L)	血小板( $\times 10^{12}/L$ )	血钠(mmol/L)	血钾(mmol/L)	纤维蛋白原(U/ml)
预后良好组	21	5.82 ± 1.33	131.71 ± 10.93	167.85 ± 49.14	140.66 ± 3.18	4.16 ± 0.62	2.97 ± 0.51
预后不良组	9	5.80 ± 1.17	134.00 ± 10.48	191.22 ± 44.21	138.11 ± 3.58	4.13 ± 0.66	2.91 ± 0.45
t值		0.038	-0.531	-1.227	1.942	0.113	0.327
P值		0.970	0.600	0.230	0.062	0.911	0.746

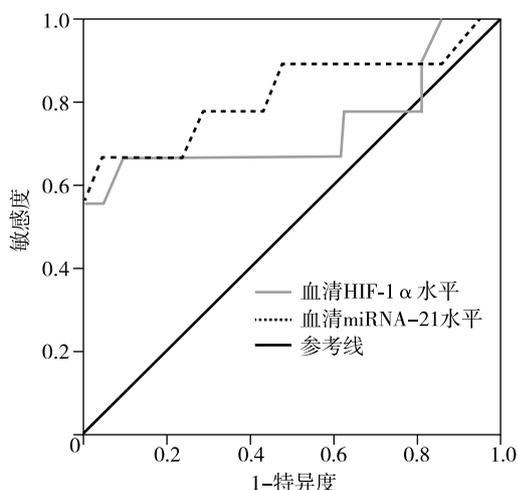
组别	例数	血糖(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)	HIF-1 $\alpha$ (pg/ml)	miRNA-21	入院时GCS评分(分)
预后良好组	21	6.44 ± 1.33	5.64 ± 2.32	242.42 ± 52.51	2.62 ± 0.95	13.24 ± 1.70
预后不良组	9	10.08 ± 0.78	27.22 ± 11.78	348.55 ± 41.51	4.48 ± 0.48	8.33 ± 0.50
t值		-7.599	8.210	-5.368	-5.489	8.423
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: hs-CRP 超敏C反应蛋白; HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21; GCS 格拉斯哥昏迷评分

表5 脑挫伤患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	B值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
入院GCS评分	0.231	0.059	15.249	1.260	1.122 ~ 1.320	0.006
血糖	5.325	4.533	1.380	205.504	0.028 ~ 507.286	0.240
hs-CRP(mg/L)	0.187	0.007	860.423	1.206	1.191 ~ 1.298	<0.001
HIF-1 $\alpha$ (pg/ml)	0.055	0.020	7.158	1.056	1.015 ~ 1.099	0.007
miRNA-21	0.637	0.137	21.773	1.891	1.447 ~ 2.125	<0.001

注: GCS 格拉斯哥昏迷评分; hs-CRP 超敏C反应蛋白; HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21



注: HIF-1 $\alpha$  缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; miRNA-21 微小核糖核酸-21; ROC 受试者工作特征

图2 血清 HIF-1 $\alpha$  和 miRNA-21 预测脑挫伤患者 30 d 预后不良的 ROC 曲线

miRNA-21 和 HIF-1 $\alpha$  呈正相关, 继而验证了动物实验中的假设内容, 奠定了其调节通路的可行性。

miRNA-21 已被证明在多种生物学和病理过程中发挥重要作用, 如细胞存活、凋亡和炎症<sup>[31]</sup>。与成年小鼠相比, 老年小鼠大脑中 miRNA-21 的基础表达增加, 这与 miRNA-21 在衰老心脏中增加的研究结果一致<sup>[32]</sup>。成年小鼠 TBI 后 miRNA-21 水平升高, 伤后 24 h 达峰值; 而老年小鼠 TBI 后 miRNA-21 水平降低。既往研究表明, 在 TBI 和脊髓损伤后,

miRNA-21 的表达增加<sup>[33-34]</sup>。miRNA-21 还被报道参与伤口愈合过程<sup>[35]</sup>。此外, miRNA-21 的表达降低与伤口愈合延迟相关。因此, 循环 miRNA-21 可能有潜力作为 TBI 诊断和预后的生物标志物。循环 miRNA-21 和 HIF-1 $\alpha$  与 GCS 和 GOS 评分呈线性相关, 两者表现为随着 GCS、GOS 评分的降低, 其水平逐渐升高。但 miRNA-21 与 GOS 的相关性较 HIF-1 $\alpha$  与 GOS 的相关性更密切, 提示 miRNA-21 可能是预测预后不良更有效的指标。miRNA-21、HIF-1 $\alpha$  的区分能力在 GOS 评分范围内。血清 HIF-1 $\alpha$ 、miRNA-21 浓度在 TBI 患者中可能具有显著的预测能力。

本研究存在一定的局限性: 本研究纳入样本量较少、未控制潜在混杂变量的影响, 限制了本研究结果的普遍性。本研究仅对临床样本进行测定, 没有相对地完成动物实验, 从而无法进一步验证本研究结果的可行性。此外, 本研究只选取了脑挫伤患者受伤后 24 h 内的临床样本, 考虑脑挫伤发生后可能出现脑水肿、挫伤加重, 影响病情进展, 因此应进一步增加临床样本收集, 检测受伤后不同时间点血清样本的浓度变化, 从而确定其变化转折点, 为临床提供更好的干预时机的依据。由于随访患者依从性较差, 在今后的研究中则需要考虑更长时间的随访数据和治疗效果等因素。

综上所述, 本研究论证了在 TBI 损伤反应中

miRNA-21 升高继而影响脑挫伤病灶的恢复, 这可能是导致 TBI 后患者预后不良的原因。因此, 上调 miRNA-21 和(或) 下调其靶点的策略可能有助于改善 TBI 患者的预后。此外, 有助于推动 HIF-1 $\alpha$  和 miRNA-21 靶向药物作为治疗辅助方案的随机对照试验的开展。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章选题与构思、文献收集、文章撰写及修订为包强吉、杨明飞, 质量控制为包强吉、陈淑君、李一鸣、曹大海、杨明飞, 杨明飞审校

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K, et al. Trends in traumatic brain injury in the U.S. and the public health response: 1995-2009 [ J ]. *J Safety Res*, 2012, 43(4): 299-307. DOI: 10.1016/j.jsr.2012.08.011
- [ 2 ] Capizzi A, Woo J, Verdusco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management [ J ]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 213-238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
- [ 3 ] Chen R, Lai UH, Zhu L, et al. Reactive oxygen species formation in the brain at different oxygen levels: the role of hypoxia inducible factors [ J ]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 132. DOI: 10.3389/fcell.2018.00132.
- [ 4 ] Yang C, Liu X, Zhao K, et al. miRNA-21 promotes osteogenesis via the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  pathway and enhances bone regeneration in critical size defects [ J ]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 65. DOI: 10.1186/s13287-019-1168-2.
- [ 5 ] Sabry D, El-Deek SEM, Maher M, et al. Role of miRNA-210, miRNA-21 and miRNA-126 as diagnostic biomarkers in colorectal carcinoma: impact of HIF-1 $\alpha$ -VEGF signaling pathway [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 454(1/2): 177-189. DOI: 10.1007/s11010-018-3462-1.
- [ 6 ] Zhang Z, Yao L, Yang J, et al. PI3K/Akt and HIF 1 signaling pathway in hypoxia ischemia (Review) [ J ]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547-3554. DOI: 10.3892/mmr.2018.9375.
- [ 7 ] Burgos RA, Alarcón P, Quiroga J, et al. Andrographolide, an anti-inflammatory multitarget drug: all roads lead to cellular metabolism [ J ]. *Molecules*, 2020, 26(1): 5. DOI: 10.3390/molecules26010005.
- [ 8 ] Slota JA, Booth SA. MicroRNAs in neuroinflammation: implications in disease pathogenesis, biomarker discovery and therapeutic applications [ J ]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(2): 35. DOI: 10.3390/ncrna5020035.
- [ 9 ] Ji W, Jiao J, Cheng C, et al. MicroRNA-21 in the pathogenesis of traumatic brain injury [ J ]. *Neurochem Res*, 2018, 43(10): 1863-1868. DOI: 10.1007/s11064-018-2602-z.
- [ 10 ] Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, et al. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology [ J ]. *Cells*, 2019, 8(5): 471. DOI: 10.3390/cells8050471.
- [ 11 ] Moldoveanu T, Czabotar PE. BAX, BAK, and BOK: a coming of age for the BCL-2 family effector proteins [ J ]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(4): a036319. DOI: 10.1101/eshperspect.a036319.
- [ 12 ] Wang L, Zhao C, Wu S, et al. Hydrogen gas treatment improves the neurological outcome after traumatic brain injury via increasing miR-21 expression [ J ]. *Shock*, 2018, 50(3): 308-315. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001018.
- [ 13 ] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale [ J ]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
- [ 14 ] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage [ J ]. *Lancet*, 1975, 1(7905): 480-484. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5.
- [ 15 ] Tang B, Zhong Z, Qiu Z, et al. Serum soluble TWEAK levels in severe traumatic brain injury and its prognostic significance [ J ]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 227-232. DOI: 10.1016/j.cca.2019.04.070.
- [ 16 ] Schumacker PT. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [ J ]. *Crit Care Med*, 2005, 33(12 Suppl): S423-S425. DOI: 10.1124/mol.106.027029.
- [ 17 ] Di Cesare Mannelli L, Tenci B, Micheli L, et al. Adipose-derived stem cells decrease pain in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathy: role of VEGF-A modulation [ J ]. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 166-175. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.020.
- [ 18 ] Ding JY, Kreipke CW, Speirs SL, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury [ J ]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(1): 68-72. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.077.
- [ 19 ] Li A, Sun XL, Ni YH, et al. HIF-1 $\alpha$  involves in neuronal apoptosis after traumatic brain injury in adult rats [ J ]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 1052-1062. DOI: 10.1007/s12031-013-0084-7.
- [ 20 ] Khan M, Khan H, Singh I, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha stabilization for regenerative therapy in traumatic brain injury [ J ]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(5): 696-701. DOI: 10.4103/1673-5374.206632.
- [ 21 ] Althaus J, Bernaudin M, Petit E, et al. Expression of the gene encoding the pro-apoptotic BNIP3 protein and stimulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) protein following focal cerebral ischemia in rats [ J ]. *Neurochem Int*, 2006, 48(8): 687-695. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.12.008.
- [ 22 ] Kleszka K, Leu T, Quinting T, et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  is crucial for proper brain development [ J ]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19146. DOI: 10.1038/s41598-020-75838-4.
- [ 23 ] Halterman MW, Miller CC, Federoff HJ. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  mediates hypoxia-induced delayed neuronal death that involves p53 [ J ]. *J Neurosci*, 1999, 19(16): 6818-6824. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-16-06818.1999.
- [ 24 ] Bae YH, Joo H, Bae J, et al. Brain injury induces HIF-1 $\alpha$ -dependent transcriptional activation of LRRK2 that exacerbates brain damage [ J ]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1125. DOI: 10.1038/s41419-018-1180-y.
- [ 25 ] Ding JY, Kreipke CW, Speirs SL, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury [ J ]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(1): 68-72. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.077.
- [ 26 ] Shenaq M, Kassem H, Peng C, et al. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF1 $\alpha$  after traumatic brain injury (TBI) [ J ]. *J Neurol Sci*, 2012, 323(1/2): 134-140. DOI: 10.1016/j.jns.2012.08.036.

- [ 27 ] Fang Y, Lu J, Wang X, et al. HIF-1  $\alpha$  mediates TRAIL-induced neuronal apoptosis via regulating DcR1 expression following traumatic brain injury[ J ]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 192. DOI: 10.3389/fncel.2020.00192.
- [ 28 ] Yuan D, Guan S, Wang Z, et al. HIF-1  $\alpha$  aggravated traumatic brain injury by NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and activation of microglia[ J ]. J Chem Neuroanat, 2021, 116: 101994. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2021.101994.
- [ 29 ] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema[ J ]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(6): 778-784. DOI: 10.1007/s00467-006-0411-0.
- [ 30 ] Yang C, Liu X, Zhao K, et al. miRNA-21 promotes osteogenesis via the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1  $\alpha$  pathway and enhances bone regeneration in critical size defects[ J ]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 65. DOI: 10.1186/s13287-019-1168-2.
- [ 31 ] Van Wynsberghe PM, Chan SP, Slack FJ, et al. Analysis of microRNA expression and function[ J ]. Methods Cell Biol, 2011, 106: 219-252. DOI: 10.1016/B978-0-12-544172-8.00008-6.
- [ 32 ] Zhang X, Azhar G, Wei JY. The expression of microRNA and microRNA clusters in the aging heart[ J ]. PLoS One, 2012, 7(4): e34688. DOI: 10.1371/journal.pone.0034688.
- [ 33 ] Redell JB, Zhao J, Dash PK. Altered expression of miRNA-21 and its targets in the hippocampus after traumatic brain injury[ J ]. J Neurosci Res, 2011, 89(2): 212-221. DOI: 10.1002/jnr.22539.
- [ 34 ] Bhalala OG, Pan L, Sahni V, et al. microRNA-21 regulates astrocytic response following spinal cord injury[ J ]. J Neurosci, 2012, 32(50): 17935-17947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3860-12.2012.
- [ 35 ] Wang T, Feng Y, Sun H, et al. miR-21 regulates skin wound healing by targeting multiple aspects of the healing process[ J ]. Am J Pathol, 2012, 181(6): 1911-1920. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.022.

(收稿日期: 2023-06-01)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	$\gamma$ -氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册