

论 著  
(临床研究)

# 血清 miR-181c 联合神经损伤标志物对脑出血改良大骨瓣减压术后疗效及认知功能的预测价值

甄文剑, 苏建龙, 孙宇婷, 郝进敏

**【摘要】 目的** 探讨血清 miR-181c 联合神经损伤标志物水平对脑出血改良大骨瓣减压术后疗效及认知功能的预测价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月-2019 年 6 月邢台市第三医院收治的 568 例脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者的临床资料,根据脑出血患者术后疗效分为无效组 52 例和有效组 516 例,比较各组研究对象血清 miR-181c、神经损伤标志物 [血清铁蛋白(SF)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)] 表达水平。运用简易精神状态检查量表(MMSE) 评估患者术后认知功能,并分析其与血清 miR-181c、SF 以及 GFAP 水平的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析三者水平对术后认知功能的诊断价值。**结果** 术后血肿量、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 评分以及血清 miR-181c、SF、GFAP 水平呈降低趋势,其中有效组各指标显著低于无效组( $P<0.001$ )。术后 1 个月,185 例(32.57%) 患者出现认知功能障碍,平均 MMSE 评分为(21.35±2.10)分,Pearson 相关性结果显示 miR-181c、SF、GFAP 表达水平均与 MMSE 评分呈负相关性( $r=-0.641, -0.498, -0.536; P<0.05$ )。miR-181c 以 1.23 为诊断截断值时,ROC 曲线下面积(AUC) 为 0.814(95%CI:0.764~0.865);血清 SF 以 325.36 为诊断截断值时,AUC 为 0.681(95%CI:0.616~0.747);血清 GFAP 以 10.25 为诊断截断值时,AUC 为 0.634(95%CI:0.567~0.701);三者联合检测的 AUC 为 0.886(95%CI:0.761~0.932),显著高于各单项检测( $P<0.05$ )。**结论** 脑出血后认知功能受损患者血清 miR-181c、SF 以及 GFAP 水平显著升高,其表达水平与病情转归密切相关,可作为疗效评估的重要指标;且三者联合检查可提高脑出血改良大骨瓣减压术后认知功能诊断效能。

**【关键词】** 脑出血;改良大骨瓣减压术;微小 RNA;miR-181c;神经损伤标志物;认知功能

**【中图分类号】** R651.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)02-0135-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.005

## The study of serum miR-181c combined with nerve injury markers to predict the efficacy and cognitive function of modified large craniectomy for cerebral hemorrhage

ZHEN Wenjian, SU Jianlong, SUN Yuting, HAO Jinmin

(Department of Neurosurgery, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum miR-181c combined with nerve injury markers on the efficacy and cognitive function of modified large craniectomy for cerebral hemorrhage. **Methods** 568 patients with cerebral hemorrhage who were treated in Xingtai Third Hospital from January 2016 to June 2019 who underwent modified large craniectomy were enrolled. According to the postoperative curative effect of cerebral hemorrhage patients, they were divided into invalid group and effective group. In 516 cases, the expression levels of serum miR-181c and nerve injury markers [serum ferritin (SF) and glial fibrillary acidic protein (GFAP)] in each group were compared. The postoperative cognitive function was evaluated by mini mental state examination scale (MMSE), and its correlation with the levels of serum miR-181c, SF and GFAP was analyzed. In addition, receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of the three levels on postoperative cognitive function. **Result** The volume of postoperative hematoma, NIHSS score and the levels of serum miR-181c, SF and GFAP decreased, and the indexes in the effective group

基金项目:邢台市科技局重点研发计划项目(2021ZC101)

作者单位:054000 邢台,邢台市第三医院神经外科(甄文剑、苏建龙、孙宇婷、郝进敏)

通信作者:郝进敏, E-mail:810423119@qq.com

were significantly lower than those in the ineffective group ( $P < 0.001$ ). One month after operation, 185 patients (32.57%) had cognitive impairment, and the average MMSE score was ( $21.35 \pm 2.10$ ). Pearson correlation results showed that the expression levels of miR-181c, SF and GFAP were negatively correlated with MMSE score ( $r = -0.641, -0.498, -0.536; P < 0.05$ ). When the cutoff value of serum miR-181c was 1.23, the area under the ROC curve was 0.814 (95%CI:0.764-0.865). When the cutoff value of serum SF was 325.36, the area under the ROC curve was 0.681 (95%CI:0.616-0.747). When the cutoff value of serum GFAP was 10.25, the area under the ROC curve was 0.634 (95%CI:0.567-0.701). The area under ROC curve detected by the three combined tests was 0.886 (95%CI:0.761-0.932), which was significantly higher than that detected by each single test ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum miR-181c, SF and GFAP in patients with cognitive impairment after intracerebral hemorrhage are significantly increased, and their expression levels are closely related to the prognosis of the disease, which can be used as an important index for the evaluation of curative effect. The combined examination of the three can improve the diagnostic efficacy of cognitive function after modified large bone flap decompression for intracerebral hemorrhage.

**[Key words]** cerebral hemorrhage; modified large bone flap decompression; MicroRNA; miR-181c; nerve injury markers; cognitive function

## 0 引言

自发性脑出血是指由非外力因素导致的脑实质内出血,其发生率约占急性脑血管病的 20%~30%,且好发部位主要位于基底节区。高血压引发动脉硬化性出血一般是导致自发性脑出血的关键病因,且病死率居高不下,即常出现失语偏瘫、吞咽障碍以及认知障碍等后遗症,严重影响患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。改良大骨瓣减压术作为清除脑出血患者脑部血肿的重要术式,其相较传统标准去大骨瓣减压术,临床效果更为显著<sup>[3]</sup>。微小 RNA (microRNA, miR)是由 18~24 个核苷酸组成的一种内源性 RNA,近来研究发现 miRNAs 参与了心脑血管疾病的病理发生过程,受到广泛关注<sup>[4]</sup>。已有研究证实 miR-181c 的过度表达可使线粒体复合物发生重构并增加活性氧量的生成,下调 miR-181c 表达水平可有效降低大鼠脑缺血损伤程度,减少认知功能受损程度<sup>[5]</sup>。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF)作为一种标记蛋白,其表达水平与神经胶质受损程度存在明显正向相关性<sup>[6]</sup>;胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)是构成星形胶质细胞的重要组成部分,已有研究证实 GFAP 水平越高,表明脑组织受损程度越高<sup>[7]</sup>。但目前关于三者联合检测对于脑出血改良大骨瓣减压术后患者的治疗疗效及认知功能预测价值的详细报道较少。本研究以基底节区脑出血患者为研究对象,探讨改良大骨瓣减压术手术治疗效果,并分析血清 miR-181c 联合神经损伤标志物检测对脑出血改良大骨瓣减压术后疗效及

认知功能的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性分析 2016 年 1 月-2019 年 6 月邢台市第三医院收治的 568 例脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者的临床资料,根据脑出血患者术后疗效分为无效组 52 例和有效组 516 例,并以 308 例健康体检者作为对照组。各组患者的性别和年龄差异均无统计学 ( $P > 0.05$ )。纳入标准:①所有患者均符合全国脑血管病学术委员会制定的高血压基底核区脑出血诊断标准<sup>[1]</sup>,且 MRI、CT 检测结果证实存在典型脑出血和基底核区血肿;②所有患者均存在高血压病史,均为首次脑出血发病且发病后 24 h 内就诊;③均在确诊后接受改良大骨瓣减压术治疗;④发病前均无脑外伤或脑外伤病史;⑤脑内出血量为 30~45 mL。排除标准:①合并脑瘤、血管畸形、海绵状脑血管瘤或其他脑肿瘤破裂出血者;②其他恶性肿瘤患者;③出血破入脑室者;④合并心、肝和肾功能严重不全者;⑤存在脑卒中病史者;⑥长期接受糖皮质激素、抗生素或免疫抑制剂等相关药物治疗者。所有患者均在知情同意书上签字,该研究方案已得到我院伦理委员会批准 (批准号:2021-KY-31)。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有脑出血患者均采取改良大骨瓣减压术治疗,对患者进行全身麻醉后,于血肿同侧翼点位置入路,开骨窗大小控制约 6 cm×8 cm,骨窗下缘至颧弓水平,直径约 4 cm,去除骨瓣并

彻底咬平蝶骨嵴,对脑部中颅凹底和外侧裂充分暴露后,于显微镜下对外侧裂进行解剖,将脑脊液释放出来并进行引流。然后将薄棉片附着于外侧裂血管,将岛叶暴露后将岛叶皮质切开约 0.5~1.0 cm 切口,将脑内凝血块缓慢吸出;待找出脑内出血点后采用双极电凝对出血点进行电灼止血,术中根据实际情况给予硝酸甘油进行血压控制。待血肿彻底清除干净后使用冲洗液进行多次冲洗,如若发现术中有血管痉挛现象,则需要立即采用罂粟碱稀释液进行解痉。手术完成后于侧裂池处外置引流管,并行术后人工缝合。

**1.2.2 血清指标测定** 血清 miR-181c:分别于患者入组后第 2 天清晨抽取空腹静脉血 5 mL,3500 r/min 离心 15 min(离心机半径 10 cm),取上清液保存 -30 ℃。加入细胞裂解液将细胞裂解,然后按照总 RNA 提取试剂盒说明书操作提取总 RNA,使用紫外分光光度计(UV)测定提取出的总 RNA 浓度,样品 A260/A280 $\geq$ 1.80 视为合格。采用逆转录试剂盒对总 RNA 进行逆转录,分别得到模板单链 cDNA。反应条件:15 ℃/25 min,40 ℃/30 min,80 ℃/5 s,产物保存于 -20 ℃。采用 PCR 试剂盒(Sigma-Aldrich 公司)以进行 PCR 扩增。miR-181c 引物序列:上游 5'-AACAUUCAACCUGUCGGUGAGU-3',下游 5'-UCACCGACAGGUUGAAUGUUUU-3';PCR 反应条件为:92 ℃/1 min,92 ℃/0 s,60 ℃/30 s;74 ℃/30 s,连续循环 40 次,然后采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算血清 miR-181c 相对表达量(RQ)。血清 SF、GFAP:采用酶联免疫吸附法测定血清 SF、GFAP 表达水平,使用 Absorbance 96 型酶标仪(德国 Byonoy 型号)检测样品吸光度值,参照试剂盒(厂家:Elabscience)操作说明进行,绘制 ELISA 标准曲线,根据吸光度值回算浓度。

### 1.3 疗效评估

**1.3.1 神经功能** 于术前、术后 7 d 平静状态下采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[8]</sup>评估,总分为 0~42 分,得分越高表示神经功能受损越严重。

**1.3.2 血肿量** 于术前、术后 7 d 平静状态下常规行头颅 CT 监测血肿量,采用多田公式计算,血肿量 = ABCM/2(A、B 分别为 CT 示血肿最大层面的

长径、短径,M 为扫描层厚,C 为扫描层数)。

**1.3.3 认知功能** 采用简易精神状态检查量表(MMSE)评定患者认知功能,脑出血患者血肿吸收后,待病情稳定后开始评估,总分 30 分,得分越高则认知功能越好<sup>[9]</sup>。其中 MMSE 总分为 30 分,初中及以上 $\leq$ 24 分、小学 $\leq$ 20 分、文盲 $\leq$ 17 分时,则可判定为认知功能障碍。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;偏态分布数值采用中位数(四分位数)[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。运用 Pearson 相关性分析 miR-181c、SF 以及 GFAP 表达水平与认知功能之间的相关性;运用诊断 Logistic 回归分析血清 miR-181c、SF 以及 GFAP 诊断价值,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),采用 Hanley-McNeil 方法比较 ROC 曲线下面积(AUC);以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 基线资料比较** 治疗无效组和有效组患者的性别、年龄、发病至手术时长、脑出血量、术前 GCS 评分以及 NIHSS 评分等基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 血肿量、NIHSS 评分比较** 2 组患者术前血肿量、NIHSS 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后呈降低趋势,其中有效组血清血肿量、NIHSS 评分显著低于无效组( $P<0.001$ )。见表 2。

**2.3 血清 miR-181c、SF、GFAP 表达水平比较** 2 组患者术前血清 miR-181c、SF、GFAP 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后明显降低,术后有效组血清 miR-181c、SF、GFAP 水平显著低于无效组( $P<0.001$ )。见表 3。

**2.4 认知功能与 miR-181c、SF、GFAP 水平相关性分析** 术后 1 个月,185 例(32.57%)患者出现认知功能障碍,平均 MMSE 评分为(21.35 $\pm$ 2.10)分, Pearson 相关性结果显示 miR-181c、SF、GFAP 表达水平均与 MMSE 评分均呈负相关性( $r=-0.641$ , $P<0.001$ ;  $r=-0.498$ , $P=0.007$ ;  $r=-0.536$ , $P=0.002$ )。

**2.5 miR-181c、SF、GFAP 水平对术后认知功能的诊断价值** miR-181c 以 1.23 为诊断截断值时,灵敏度为 73.73%,特异度为 69.44%,AUC 为 0.814 (95%CI:0.764~0.865);血清 SF 以 325.36 为诊断截断值时,灵敏度为 64.41%,特异度为 76.85%,AUC 为 0.681 (95%CI:0.616~0.747);血清 GFAP 以 10.25 为诊断截断值时,灵敏度为 61.02%,特异度为 70.37%,AUC 为 0.634 (95%CI:0.567~0.701);三者联合检测灵敏度为 80.51%,特异度为 74.07%,约登指数为 0.546,AUC 为 0.886 (95%CI:0.761~0.932),显著高于各单项检测 ( $P<0.05$ ),诊断术后疗效的效能最佳,见表 4,图 1。

表 1 入组脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> )	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	发病至手术时长 ( $\bar{x}\pm s$ ,h)	脑出血量 ( $\bar{x}\pm s$ ,mL)	GCS 评分 [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	NIHSS 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)
无效组	52	28/24	65.11±2.03	9.24±3.18	35.79±2.54	9.00(6.00,11.00)	36.14±4.18
有效组	516	264/252	64.84±2.17	9.18±3.25	36.20±2.63	10.00(8.00,12.00)	36.32±4.02
<i>U</i> / <i>t</i> / $\chi^2$ 值		0.136	0.860	0.127	1.075	1.562	0.307
<i>P</i> 值		0.712	0.390	0.899	0.283	0.132	0.759

表 2 入组脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者血肿量、NIHSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	血肿量(mL)		NIHSS 评分(分)	
		术前	术后	术前	术后
无效组	52	35.79±2.54	15.30±2.20 <sup>*</sup>	36.14±4.18	16.36±3.32 <sup>*</sup>
有效组	516	36.20±2.63	10.19±2.16 <sup>*#</sup>	36.32±4.02	11.58±3.04 <sup>*#</sup>
<i>t</i> 值		1.075	16.233	0.307	10.714
<i>P</i> 值		0.283	<0.001	0.759	<0.001

与同组术前比较,\* $P<0.05$ ;与无效组比较,# $P<0.05$

表 3 入组脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者血清 miR-181c、SF、GFAP 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	miR-181c		SF(ng/mL)		GFAP(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
无效组	52	1.43±0.21	1.30±0.20 <sup>*</sup>	424.56±25.02	365.41±22.02 <sup>*</sup>	23.23±4.14	12.95±3.32 <sup>*</sup>
有效组	516	1.45±0.18	1.19±0.16 <sup>*#</sup>	425.47±26.69	302.46±20.58 <sup>*#</sup>	23.47±4.29	7.82±3.28 <sup>*#</sup>
<i>t</i> 值	—	0.752	3.844	0.236	20.888	0.386	10.738
<i>P</i> 值	—	0.453	<0.001	0.814	<0.001	0.700	<0.001

与同组术前比较,\* $P<0.05$ ;与无效组比较,# $P<0.05$

表 4 脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者 miR-181c、SF、GFAP 单独和联合检测灵敏度、特异度结果[*n*(%)]

诊断方法	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数	AUC	95%CI
miR-181c	73.73	69.44	72.50	70.75	0.432	0.814	0.764~0.865
SF	64.41	76.85	75.25	66.40	0.413	0.681	0.616~0.747
GFAP	61.02	70.37	69.23	62.30	0.314	0.634	0.567~0.701
三者联合	80.51	74.07	77.24	77.67	0.546	0.866	0.761~0.932



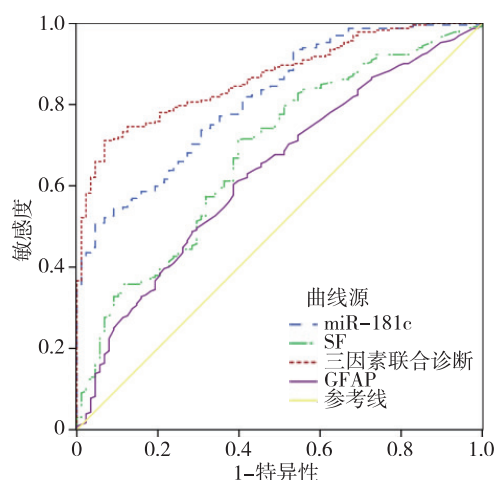


图 1 脑出血接受改良大骨瓣减压术治疗患者 miR-181c、SF、GFAP 单独和联合检测 ROC 曲线分析

### 3 讨 论

脑出血起病危急,尽快开展外科手术并彻底清除脑部血肿对于疾病预后至关重要,但研究发现手术操作可能损伤血肿区残存的神经细胞,从而破坏脑组织的周围的免疫系统,延长术后恢复时间,以及降低生活质量<sup>[10]</sup>。因此,在清除脑部血肿的同时减少脑损伤具有重要意义,其中改良去大骨瓣减压术治疗颅脑损伤疗效显著,且在手术过程中可减轻对脑部组织的过度牵扯,相对传统去大骨瓣减压术具有术中出血量少、手术时间短、术后并发症风险低等优势,已广泛应用于临床<sup>[11]</sup>。脑出血、脑水肿可造成脑组织局部缺血,同时压迫神经而引起神经功能损伤,严重影响预后,有研究表明神经损伤标志物与脑出血的发生发展密切关联,可用于评估脑组织的预后情况<sup>[12]</sup>。SF 为神经胶质受损的指标,在高血压脑出血后可由神经细胞大量释放入血,血清水平会不断上升。GFAP 为星形胶质细胞的重要成分,属于酸性蛋白,以可溶性蛋白和中间微丝蛋白的形式存在,研究发现 GFAP 可调控细胞的成形、代谢,同时产生神经营养因子,维持血脑屏障。脑出血患者的星形胶质细胞大量分泌 GFAP,从而有效保护神经元,特别是脑组织损伤区的星形胶质细胞分泌的 GFAP 通过促进大量的神经营养因子分泌,从而促进中枢神经生长存活<sup>[13]</sup>。本研究发现,经治疗后血清 SF、GFAP 水平明显降低,且有效组血清 SF、GFAP 水平显著低于无效组( $P<0.001$ ),表明手术治疗彻底清除脑部血肿,缓解血肿所受的

压迫,减轻脑组织损伤,促使受损神经胶质细胞的恢复,故而使得神经损伤标志物水平降低。相关研究通观察 GFAP 在脑出血患者血清中的水平,发现 GFAP 能有效判断神经细胞受损程度,即 GFAP 水平越高,则脑组织受损程度越严重<sup>[14]</sup>,结合本研究结果进一步表明 GFAP 可作为评估脑出血患者疗效的生物标志物。

亦有研究指出<sup>[15]</sup>,miRNA 与神经系统发育、功能、状态密切相关,其中急性脑梗死、脑出血患者的 miRNA 表达谱发生改变,可通过评估其的血清水平反映疾病进展,评估治疗效果。miR-181c 在细胞核内完成编码,可调控线粒体功能,其的表达失调可通过抑制 mt-cox1 蛋白的表达而促进 mt-cox2 和 mt-cox3 蛋白的表达,从而重组线粒体复合物 IV,诱导线粒体功能的紊乱<sup>[16]</sup>。线粒体功能紊乱可诱导神经元凋亡,导致神经组织损伤,影响患者认知功能,且王志等<sup>[17]</sup>研究表明认知功能受损的患者血清 miR-181c 水平处于高表达状态。本研究发现,经治疗后患者血清 miR-181c 水平处于降低趋势,其中有效组的术后血清水平明显低于无效组,表明改良大骨瓣减压术可减少神经组织损伤,降低血清 miR-181c 水平。

另外,本研究通过相关性分析发现,miR-181c、SF、GFAP 表达水平均与 MMSE 评分均呈负相关性( $P<0.05$ ),表明 miR-181c、SF、GFAP 表达水平与患者认知功能具有相关性,其中各指标值越高则表明患者脑损伤越严重,认知功能障碍越严重。Fang 等<sup>[18]</sup>研究发现,血清 miR-181c 水平可能与急性脑梗死引起神经元损伤严重程度密切相关,是急性脑梗死患者发生认知功能障碍的独立影响因素,结合本研究进一步证实 miR-181c 可反映患者脑组织损伤状态,从而有助于评估脑出血患者术后脑组织功能的恢复情况。本研究通过联合检测发现,miR-181c、SF、GFAP 三者联合检测的 AUC 为 0.886 (95%CI:0.761~0.932),诊断效能显著高于各单项检测,表明三种指标联合检测具有互补性。且结合以上研究结果,即有效组患者的术后血清 miR-181c、SF、GFAP 水平更低,且与认知功能呈负相关性,可认为 miR-181c、SF、GFAP 能反映疾病严重程度以及评估改良大骨瓣减压术对于脑出血的治疗效果,可能为影响患者预后的独立影响因素。

综上所述,脑出血后认知功能受损患者血清

miR-181c、SF 以及 GFAP 水平显著升高,其表达水平与病情转归密切相关,可作为疗效评估的重要指标;且三者联合检查可提高脑出血改良大骨瓣减压术后认知功能诊断效能。

#### 【参考文献】

- [1] 游 潮,刘 鸣,于学忠,等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中华神经外科杂志,2020,40(8):689-702.
- [2] 黄永苇,杨明飞. CT 影像特征预测自发性脑出血血肿扩大的研究进展[J]. 医学研究生学报,2019,32(3):320-325.
- [3] 彭 越,刘慧勤,王 冰. 老年高血压脑出血血肿清除术后患者并发脑梗死的影响因素分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(1):24-27.
- [4] Ma Q, Zhang L, Pearce WJ. MicroRNAs in brain development and cerebrovascular pathophysiology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(1): C3-C19.
- [5] Meng Q, Ye C, Lu Y. miR-181c regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating c-Fos signaling[J]. *Pharmacazie*, 2020, 75(2): 90-93.
- [6] Garg R, Aravind S, Kaur S, et al. Role of serum ferritin as a prognostic marker in acute ischemic stroke: A preliminary observation[J]. *Ann Afr Med*, 2020, 19(2): 95-102.
- [7] 李鹏飞, 聂时南. 预测心肺复苏后神经功能结局新指标的进展[J]. 东南国防医药, 2018, 20(6): 610-613.
- [8] 张 磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79-79.
- [9] 周小炫, 谢 敏, 陶 静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696, 706.
- [10] 卢佩林, 刘晓红, 姜绪涛, 等. 中等出血量的高血压性基底节区脑出血的显微外科治疗体会[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(2): 188-190.
- [11] 黄金钟, 邱伟智, 王佳音, 等. 幕上高血压脑出血不同手术方式的疗效对比分析[J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(3): 168-172.
- [12] 冯 华, 陈渝杰, 黄苏娜. 生物标志物在创伤性颅脑损伤救治中的应用现状及展望[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(1): 2-5.
- [13] Zwierner J, Lier J, Franke H, et al. GFAP positivity in neurons following traumatic brain injuries[J]. *Int J Legal Med*, 2021, 135(6): 2323-2333.
- [14] Shemilt M, Boutin A, Lauzier F, et al. Prognostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein in Patients With Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(6): e522-e529.
- [15] Hu XL, Su Q, Meng DL, et al. Circular RNA expression alteration and bioinformatics analysis in patients with acute cerebral infarction injury[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11490-11505.
- [16] Banavath HN, Roman B, Mackowski N, et al. miR-181c Activates Mitochondrial Calcium Uptake by Regulating MICU1 in the Heart[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e012919.
- [17] 王 志, 金庙通, 杨建邦. 脑梗死患者血清 miR-181c, miR-128b 表达水平及其与 90 天预后相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 223(6): 66-70.
- [18] Fang C, Li Q, Min G, et al. MicroRNA-181c Ameliorates Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 8370-8385.

(收稿日期:2022-08-15; 修回日期:2023-03-02)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)