doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.031

腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清 miR-146a 和 NSE 水平与 MoCA 评分的关系研究 *

李艳华[1] 张丽冉[1] 夏瑞雪[1] 戴建宁[1△] 夏瑞霖[2] 王金丽[3]

(1 河北省沧州市中心医院神经内科 河北 沧州 061000;

2 河北省沧州市中心医院心电图室 河北 沧州 061000;3 河北医科大学第二医院神经内科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:研究腔隙性脑梗死(LI)伴脑白质病变(WML)患者血清 miR-146a 和神经元特异性烯纯化酶(NSE)水平与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分的关系。**方法:**纳入我院从 2017 年 3 月～2019 年 3 月收治的 LI 伴 WML 患者 108 例进行研究,记作 LI 伴 WML 组。另取同期收治的单纯 WML 患者与单纯 LI 患者各 100 例,分别记作 WML 组与 LI 组,再取同期于我院进行体检的健康人员 100 例作为对照组。比较四组人员的血清 miR-146a 和 NSE 水平、MoCA 评分,并作相关性分析。**结果:**LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 miR-146a 相对表达量均低于对照组,而 LI 伴 WML 组血清 miR-146a 相对表达量又显著低于 WML 组、LI 组(均 $P<0.05$);LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 NSE 水平均显著高于对照组, 且 LI 伴 WML 组血清 NSE 水平均显著高于 WML 组、LI 组(均 $P<0.05$)。LI 伴 WML 组 MoCA 总分显著低于 WML 组与 LI 组,且 WML 组与 LI 组 MoCA 总分显著低于对照组(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:LI 伴 WML 组患者血清 miR-146a 相对表达量与 MoCA 总分呈正相关关系($P<0.05$),而血清 NSE 水平与 MoCA 总分呈负相关关系($P<0.05$)。**结论:**LI 伴 WML 患者的血清 miR-146a 水平存在明显低表达,而 NSE 水平存在明显高表达,并与 MoCA 评分相关,两者可能在认知功能损伤的发生、发展过程中起着至关重要的作用。

关键词:腔隙性脑梗死;脑白质病变;miR-146a;神经元特异性烯纯化酶;蒙特利尔认知评估量表

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4139-04

Relationship between Serum miR-146a and NSE Levels and MoCA Score in Patients with Lacunar Infarction with Leukoencephalopathy*

LI Yan-hua[1], ZHANG Li-ran[1], XIA Rui-xue[1], DAI Jian-ning[1△], XIA Rui-lin[2], WANG Jin-li[3]

(1 Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China;

2 Electrocardiographic Room, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China;

3 Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum miR-146a and neuron-specific ene purification enzyme (NSE) levels and Montreal cognitive assessment scale (MoCA) scores in patients with lacunar cerebral infarction (LI) with leuboencephalopathy (WML). **Methods:** 108 patients with LI and WML who were admitted to our hospital from March 2017 to March 2019 were included in the study, and were recorded as the LI with WML group. In addition, 100 cases of WML patients and 100 cases of LI patients who were admitted at the same time were recorded as WML group and LI group, and 100 cases of healthy people who underwent physical examination in our hospital at the same time were taken as the control group. Serum miR-146a and NSE levels and MoCA scores of the four groups were compared, and the correlation was analyzed. **Results:** The relative expression of serum miR-146a in the LI with WML group, WML group and LI group were lower than that in the control group, while the relative expression of serum miR-146a in the LI with WML group were significantly lower than that in the WML group and LI group (all $P<0.05$). The serum NSE level of the LI with WML group, WML group and LI group were significantly higher than that in the control group, and the serum NSE level of the LI with WML group were significantly higher than that in the WML group and LI group (all $P<0.05$). The total MoCA score of the LI with WML group were significantly lower than that in the WML group and LI group, and the total MoCA score of the WML group and the LI group were significantly lower than that in the control group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the relative expression of serum miR-146a in the LI with WML group was positively correlated with the total MoCA score ($P<0.05$), while the serum NSE level was negatively correlated with the total MoCA score ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum miR-146a level in LI with WML patients is significantly lower, while the serum NSE level is significantly higher, and they are correlated with MoCA score, which may play a crucial role in the occurrence and development of cognitive impairment.

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20182736);2017 年沧州市科学技术研究与发展计划项目(172302135)

作者简介:李艳华(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:脑血管病,E-mail: yanhuali666@sina.com

△ 通讯作者:戴建宁(1970-),女,硕士,主任医师,研究方向:脑血管病,E-mail: 13315703598@126.com

(收稿日期:2020-01-30 接受日期:2020-02-26)

Key words: Lacunar cerebral infarction; Leukoencephalopathy; miR-146a; Neuron-specific ene purification enzyme; Montreal cognitive assessment scale

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4139-04

前言

腔隙性脑梗死(Lacunar cerebral infarction,LI)在神经科临床上多见,其主要病因为颅内穿支动脉病变或(和)颅内小动脉闭塞、痉挛、狭窄,继而引起动脉阻滞缺血及坏死[1,2]。脑白质病变(Leukoencephalopathy,WML)则是指半卵圆中心亦或是脑室周围白质区域出现弥漫性或对称性点状、片状异常变化[3,4]。近年来临床上已有大量研究证实,LI 与 WML 均会对患者的认知功能造成不同程度的损害,其中 WML 更是会增加脑血管疾病发生的风险[5,6]。目前,关于 LI 伴 WML 对认知功能影响的相关研究并不多见,其所涉及的一系列分子机制仍未完全明确[7,8]。随着近年来相关研究的日益深入,越来越多的学者发现微小 RNA(miRNA)可能在多种神经系统疾病的发生、发展过程中发挥着至关重要的作用,可能具有调控认知功能受损以及学习记忆障碍等病理过程的作用[9,10]。鉴于此,本文通过研究 LI 伴 WML 患者血清 miR-146a 和神经元特异性烯纯化酶(Neuron-specific ene purification enzyme,NSE)水平与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale,MoCA)评分的关系,旨在为 LI 伴 WML 患者的临床诊治提供新的靶点与思路。现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院从 2017 年 3 月～2019 年 3 月收治的 LI 伴 WML 患者 108 例进行研究,记作 LI 伴 WML 组。另取同期收治的单纯 WML 与单纯 LI 患者各 100 例,记作 WML 组与 LI 组。纳入标准:(1)LI 伴 WML、单纯 LI、单纯 WML 患者均经头颅 MR 检查确诊;(2)入院前均未接受任何可能改善认知功能的措施治疗;(3)均为老年人;(4)病历治疗完整。排除标准:(1)既往有认知功能异常史者;(2)合并大面积脑梗死或(和)脑梗死者;(3)伴有其他可能对认知功能障碍影响的疾病者;(4)正接受其他研究者。再取同期于我院进行体检的认知功能无异常的健康人员 100 例作为对照组。纳入人员及其家属签署了知情同意书,医院伦理委员会已批准。

1.2 研究方法

(1)标本采集:所有患者均于入院后第 2d 清晨进行采血,对照组人员体检当日清晨进行采血,所有患者及对照组人员处于空腹状态下,采集肘静脉血 5 mL,放入 EDTA 抗凝管内实施抗凝处理,随后以 3000 r/min 作为离心条件,实施时长为 10 min 的离心处理,获取血清保存在 -80℃冰箱中备用。(2)血清 miR-146a 和 NSE 水平的检测:其中血清 miR-146a 表达检测方式为荧光实时定量 PCR 法。首先以 RNA 提取试剂盒(购自美国 Sigma-Aldrich)完成血清总 RNA 的提取,然后借助反转录试剂盒(购自日本 Takara)完成逆转录。其中 miR-146a 扩张引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,上游引物序列为 5,-GTTTACCTACTCGTCTCTGGTAC-3,,下游引物序列为 5,-CCTTATCCCAATACGTGTCGACATCAT-3,。以 β-actin 作为内参,其上游引物序列为 5,-TGACGAGACCTCTATGCC-GACTC-3,,下游引物序列为 5,-ACTTCTCATCGTACTCCC-CTG-3,。采用 ABI PCR System7300 扩增仪完成 PCR 反应,按照基因特异性引物分析 miR-146a 的表达,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-146a 相对表达量。PCR 反应体系:5 μL 的十倍缓冲液,4 μL 的 2.5mmol/L dNTP,0.5 μL 的 Tap 酶,2.5 μL 的 Pmix,上游引物与下游引物个 1 μL,ddH_2O 为 36 μL。PCR 反应条件:94℃预变性 120s,94℃变性 25s,60℃退火 35s,72℃延伸 20s,共 31 个循环。NSE 检测方式为酶联免疫吸附法,具体操作务必以试剂盒说明书为准,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(3)认知功能评价主要是借助 MoCA 完成:内容涵盖视空间与执行、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆、定向力,总分 30 分,得分越高代表认知功能越佳[11]。

1.3 统计学方法

数据的分析借助 SPSS20.0 软件完成,计数和(或)计量资料以[n(%)]和(或)($\bar{x}\pm s$)表示,予以 χ^2 和(或)t 检验。多组间对比差异予以单因素方差分析。LI 伴 WML 组患者血清 miR-146a、NSE 水平与 MoCA 评分的关系予以 Pearson 相关性分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组基线资料对比

四组人员各项基线资料对比差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 四组血清 miR-146a 与 NSE 水平对比

LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 miR-146a 相对表达量均低于对照组,而 LI 伴 WML 组血清 miR-146a 相对表达量又显著低于 WML 组、LI 组($P<0.05$);LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 NSE 水平均显著高于对照组,且 LI 伴 WML 组 NSE 水平显著高于 WML 组、LI 组(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 四组人员 MoCA 评分对比

各组视空间与执行、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆、定向力评分以及 MoCA 总分整体比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),LI 伴 WML 组 MoCA 总分显著低于 WML 组与 LI 组,且 WML 组与 LI 组 MoCA 总分均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 LI 伴 WML 组患者血清 miR-146a、NSE 水平与 MoCA 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:LI 伴 WML 组患者血清 miR-146a 相对表达量与 MoCA 总分呈正相关关系(r=0.571,P=0.000),而血清 NSE 水平与 MoCA 总分呈负相关关系(r=-0.406,P=0.001)。

3 讨论

表 1 四组基线资料对比

Table 1 Comparison of four groups of baseline data

Baseline data	LI with WML group (n=108)	WML group (n=100)	LI group(n=100)	Control group (n=100)	χ^2/F	*P*
Age(years)	71.42±3.71	72.04±3.19	71.94±3.78	72.19±3.24	1.340	0.509
Gender (Male/Female)	58/50	53/47	54/46	52/48	0.204	0.604
Education time (years)	7.52±2.39	7.66±2.41	7.68±2.48	7.41±2.56	1.284	0.533
Smoking	59(54.63%)	50(50.00%)	51(51.00%)	51(51.00%)	0.156	0.802
Drinking	62(57.41%)	57(57.00%)	56(56.00%)	54(54.00%)	0.124	0.912
Hypertension	68(62.96%)	62(62.00%)	63(63.00%)	61(61.00%)	0.177	0.769
Diabetes mellitus	45(41.67%)	41(41.00%)	42(42.00%)	40(40.00%)	0.184	0.625
Hyperlipemia	11(10.19%)	9(9.00%)	10(10.00%)	9(9.00%)	0.145	0.874

表 2 四组血清 miR-146a 与 NSE 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-146a and NSE levels in four groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Relative expression of miR-146a	NSE(ng/ml)
LI with WML group	108	0.80±0.41#	13.24±3.77#
WML group	100	1.24±0.49#*	10.23±2.01#*
LI group	100	1.26±0.54#*	10.20±2.05#*
Control group	100	2.02±0.53	6.68±1.41
F	-	31.494	43.282
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, #*P*＜0.05; compared with the LI with WML group, **P*＜0.05.

表 3 四组人员 MoCA 评分对比(分，$\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of MoCA scores in four groups(scores, $\bar{x}\pm s$)

MoCA scores	LI with WML group (n=108)	WML group (n=100)	LI group(n=100)	Control group (n=100)	F	*P*
Visual space and execution	3.79±0.82	4.42±1.13	4.37±1.07	5.71±0.24	24.382	0.000
Nominate	2.52±0.22	2.80±0.20	2.77±0.21	2.80±0.13	16.011	0.000
Attention	3.59±0.42	4.12±0.40	5.39±0.34	5.52±0.27	234.824	0.000
Language	1.80±0.16	2.04±0.23	2.01±0.25	2.80±0.16	115.235	0.000
Abstract thinking	1.67±0.32	1.84±0.17	1.83±0.15	1.88±0.21	8.015	0.000
Delayed memory	2.91±0.39	3.44±0.27	3.45±0.30	3.41±0.21	22.185	0.000
Directive force	5.66v0.52	5.71±0.14	5.72±0.18	5.80±0.10	0.875	0.401
Total MoCA score	21.71±3.50#	24.34±4.02#*	24.87±3.50#*	28.02±1.17	20.844	0.000

Note: Compared with the control group, #*P*＜0.05; compared with the LI with WML group, **P*＜0.05.

迄今为止，关于 WML 的具体发病机制仍处于探索阶段，不少学者推测其可能与脑小血管病变有关，可导致认知功能出现一定程度的下降，继而引发一系列相关症状[12-14]。小动脉病变导致基底节、丘脑的 LI 与侧脑室周围和半卵圆中心发生 WML，从而阻断皮层和白质两者的环路联系，进一步促使信息传递发生障碍，继而导致认知功能障碍的发生，最终促使患者出现记忆力减退以及理解、判断、计算能力的不同程度下降等[15-17]。此外，LI 的发病机制可能与高血压引起的微小动脉壁的脂性透明病性、血流动力学异常以及大脑中动脉与基底动脉的动脉粥样硬化相关，可能引发不同程度的认知功能障碍。随着研究的日益深入，大量研究证实 miRNA 可能在大脑发育以及神经元分化的过程中起着至关重要的作用，继而影响学习记忆以及认知功能[18]。已有研究报道证实[19,20]，血清 miR-146a 在系统性红斑狼疮以及银屑病患者中均存在明显异常表达，可能

参与了上述两种基本的发生、发展过程。

本研究结果发现：LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 miR-146a 相对表达量均低于对照组，而 LI 伴 WML 组血清 miR-146a 相对表达量最低；LI 伴 WML 组、WML 组、LI 组血清 NSE 水平均显著高于对照组，且 LI 伴 WML 组 NSE 水平最高（均 $P<0.05$）。刘明等人的研究报道发现[21]：脑梗死患者的血清 miR-146a 存在明显低表达，且和疾病严重程度密切相关。而王薇等人的研究结果显示[22]：脑梗死患者血清 NSE 存在明显高表达，与认知障碍关系密切。这提示了血清 miR-146a、NSE 均可能参与了 LI 伴 WML 发生、发展过程。分析原因，笔者认为 miR-146a 可通过增加细胞周期蛋白依赖性激酶活性，从而促进细胞的增殖，进一步导致血管内壁增粗狭窄；与此同时，miR-146a 可通过对细胞金属基质酶的分泌产生抑制作用，进一步削弱其对 EMC 的降解作用，从而促使细胞和 EMC 的聚集增强；此外，miR-146a 可通过激活淋巴细胞、中性粒细胞以及内皮细胞等，继而形成高凝状态以及纤溶亢进，进一步引起血液粘滞性和凝固性的增强，从而促使其处于高凝或血栓前状态，最终促进了疾病的发生、进展[23-25]。NSE 则是广泛存在于大脑神经元以及神经内分泌细胞的一种特异性酶，在正常状况下，仅微表达于血液中，一旦神经细胞发生缺血、损伤，则可能导致细胞膜的完整性被破坏，进一步促使 NSE 释放入脑脊液，并于血脑屏障遭受破坏后进入血液循环[26,27]。此外，LI 伴 WML 组 MoCA 总分显著低于 WML 组与 LI 组，且 WML 组与 LI 组 MoCA 总分均显著低于对照组（均 $P<0.05$）。吴小杨等人的研究结果也显示[28]：LI 合并 MWL 患者除定向力外的各项 MoCA 评分均显著低于健康对照组，且 MoCA 总分、视空间与执行、抽象思维评分均显著低于 WML 组与 LI 组。另外，经 Pearson 相关性分析可得：LI 伴 WML 组患者血清 miR-146a 相对表达量与 MoCA 总分呈正相关关系，而血清 NSE 水平与 MoCA 总分呈负相关关系（均 $P<0.05$）。这充分说明了血清 miR-146a、NSE 与 LI 伴 WML 患者认知功能密切相关。临床工作中可能通过对上述两项指标进行检测，并为临床治疗方案的制定提供参考依据[29,30]。

综上所述，LI 伴 WML 患者血清 miR-146a 和 NSE 水平均存在异常表达，且两者和患者认知功能损伤的发生、发展存在密切相关。

参 考 文 献（References）

[1] Imaizumi T, Inamura S, Kanno A, et al. Association of Ultrasonography and MRI Findings with Stroke Recurrence: Differences Between Patients with Past Histories of Atherothrombotic Versus Lacunar Infarctions [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (11): 104391-104392

[2] Tan RYY, Traylor M, Megy K, et al. How common are single gene mutations as a cause for lacunar stroke? A targeted gene panel study [J]. Neurology, 2019, 93(22): e2007-e2020

[3] Matsuura J, Inoue R, Takagi T, et al. Analysis of gut microbiota in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)[J]. J Clin Biochem Nutr, 2019, 65(3): 240-244

[4] 马艳玲, 陈红燕, 王金芳, 等. 脑白质病变伴认知障碍患者弥散张量成像研究[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(8): 688-693

[5] 霍颖超, 甘小娅, 李梦颖, 等. 糖尿病对脑白质病变伴轻度认知功能障碍患者认知功能的影响 [J]. 中华解剖与临床杂志, 2016, 21(5): 385-390

[6] Kartau M, Verkkoniemi-Ahola A, Paetau A, et al. The Incidence and Predisposing Factors of John Cunningham Virus-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Southern Finland: A Population-Based Study[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(2): 24-25

[7] 刘伟, 王雄, 曹建军, 等. 微小 RNA-146a 和微小 RNA-572 在右美托咪定预防老年术后认知功能障碍中的作用研究[J].中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(1): 1258-1261

[8] Hoye ML, Archambault AS, Gordon TM, et al. MicroRNA signature of central nervous system-infiltrating dendritic cells in an animal model of multiple sclerosis[J]. Immunology, 2018, 155(1): 112-122

[9] Zou JB, Chai HB, Zhang XF, et al. Reconstruction of the lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in Cerebral Infarction[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 12176-12177

[10] Qu YM, Sun X, Yan XL, e al. Identification of microRNAs and messenger RNAs involved in human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of ischemic cerebral infarction using integrated bioinformatics analysis[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(9): 1610-1616

[11] 张学艳, 樊峰萍, 张丽, 等. 不同程度脑白质病变对急性腔隙性脑梗死患者认知功能的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(10): 1464-1468

[12] Yeung J, van Hal S, Ho PJ. Prolonged Immunosuppression in Relapsed, Refractory Multiple Myeloma Leading to Cerebral Toxoplasmosis and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(12): e625-e628

[13] Ishii K, Yamamoto F, Homma S, et al. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 263-264

[14] Magistrelli L, Vecchio D, Naldi P, et al. Holmes tremor caused by a natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report and brief review of the literature [J]. Neurol Sci, 2019, 40 (9): 1943-1945

[15] Xiang B, Zhong P, Fang L, et al. miR-183 inhibits microglia activation and expression of inflammatory factors in rats with cerebral ischemia reperfusion via NF-κB signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 2540-2546

[16] Bertoli D, Sottini A, Capra R, et al. Lack of specific T- and B-cell clonal expansions in multiple sclerosis patients with progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16605-16607

[17] 丁茂倩, 谢剑, 李国春, 等. 脑出血后白质微观结构损伤与血管性认知功能障碍的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4478-4481

[18] Uemura M, Nozaki H, Onodera O. Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL)[J]. Brain Nerve, 2017, 69(1): 25-33

[19] Gong HB, Zhang SL, Wu XJ, et al. Association of rs2910164 polymorphism in MiR-146a gene with psoriasissusceptibility: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): 14401-14402

（下转第 4176 页）

(4S1): 2-7

[19] 张畅, 屈平保, 张瑜, 等. TURP 联合经尿道膀胱颈切开术治疗小体积前列腺增生所致膀胱出口梗阻的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(7): 1256-1258, 1280

[20] Ayyagari R, Powell T, Staib L, et al. Case-Control Comparison of Conventional End-Hole versus Balloon-Occlusion Microcatheter Prostatic Artery Embolization for Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(9): 1459-1470

[21] Kim EY, Jin BR, Chung TW, et al. 6-sialyllactose ameliorates dihydrotestosterone-induced benign prostatic hyperplasia through suppressing VEGF-mediated angiogenesis[J]. BMB Rep, 2019, 52(9): 560-565

[22] Tao W, Xue B, Sun C, et al. Comparison of vaporization using 120-W GreenLight laser versus 2-micrometer continuous laser for treating benign prostatic hyperplasia: A 24-month follow-up study of a single center[J]. J Xray Sci Technol, 2019, 27(4): 755-764

[23] 何江, 康郑军. 两种手术方案对老年 NMIBC 合并 BPH 患者手术相关临床指标、复发率及尿道狭窄发生率的影响 [J]. 广东医学, 2018, 39(18): 2795-2797

[24] Bai F, Feng S, Xu C, et al. Transurethral resection versus holmium laser enucleation of the prostate: A prospective randomized trial comparing perioperative thrombin generation and fibrinolysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15): e15223

[25] Rieken M, Herrmann TRW, Füllhase C. Surgical treatment of?benign prostatic hyperplasia-resection, vaporization or?enucleation? [J]. Urologe A, 2019, 58(3): 263-270

[26] Xie L, Mao Q, Chen H, et al. ransurethral vapor enucleation and resection of the prostate with plasma vaporization button electrode for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a feasibility study [J]. J Endourol, 2012, 26(10): 1264-1266

[27] 蔡海, 许宁, 郑清水, 等. 腔内分部剜除术与 TUERP 在治疗大体积前列腺增生的疗效比较[J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(5): 315-319

[28] Zhang Y, Yuan P, Ma D, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019, 22(4): 493-508

[29] 程洪林, 程宗勇, 郭闯, 等. 经尿道前列腺等离子剜除术治疗高龄高危前列腺增生的疗效研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3311-3313, 3317

[30] 何斌, 倪浩东, 唐庆生, 等. 经尿道前列腺等离子剜除术与经尿道前列腺电切术治疗前列腺增生临床疗效分析[J]. 中国现代手术学杂志, 2018, 22(1): 52-55

(上接第 4142 页)

[20] Fu HX, Fan XP, Li M, et al. MiR-146a relieves kidney injury in mice with systemic lupus erythematosus through regulating NF-κ B pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 7024-7032

[21] 刘明, 付璐璐, 林琳. 脑梗死患者血清 miR-146a 表达与氧化低密度脂蛋白及疾病严重程度的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(6): 831-834

[22] 王薇, 付长友, 臧兆萍, 等. 脑梗死后患者认知障碍与血清脑源性神经营养因子和神经元特异性烯醇化酶表达的关系[J].中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3219-3220

[23] Mai H, Fan W, Wang Y, et al. Intranasal Administration of miR-146a Agomir Rescued the Pathological Process and Cognitive Impairment in an AD Mouse Model [J]. Mol Ther Nucleic Acidsm, 2019, 10(45): 681-695

[24] Chen L, Dong R, Lu Y, et al. MicroRNA-146a protects against cognitive decline induced by surgical trauma by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice [J]. Brain Behav Immun, 2019, 28(79): 188-201

[25] Kubota K, Nakano M, Kobayashi E, et al. An enriched environment prevents diabetes-induced cognitive impairment in rats by enhancing exosomal miR-146a secretion from endogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2018, 13(9): 204252-204254

[26] 尹博文, 尹立勇, 吴磊, 等. 腔隙性脑梗死患者血清 NSE 及 CRP 与血管性轻度认知功能障碍的相关性[J].河北医科大学学报, 2019, 40(7): 847-850

[27] Göksülük H, Güleç S, Özyüncü N, et al. Comparison of Frequency of Silent Cerebral Infarction After Coronary Angiography and Stenting With Transradial Versus Transfemoral Approaches [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(4): 548-553

[28] 吴小杨, 黄艮彬, 沈沸. 腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清 miR-206、BDNF 水平与认知功能受损的关系 [J]. 现代医学, 2019, 47(1): 4-8

[29] Moroz AA, Abramycheva NY, Stepanova MS, et al. Differential diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(4): 75-80

[30] Zhang Y, Liu G, Wang Y, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Malignant Cerebral Edema in Massive Cerebral Infarction [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 993-995