

• 综 述 •

脑卒中出血转化的风险评估与实验室辅助诊断*

谢凤欣¹, 靳伟东¹, 张东云¹, 田晖艳¹, 府伟灵¹综述, 张 阳^{2△}审校

(1. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038; 2. 重庆市人民医院检验科, 重庆 400013)

摘 要: 溶栓和抗凝治疗是缺血性脑卒中(脑梗死)的常规治疗策略,然而由于个体间用药剂量的差异,用药剂量不当可导致严重的脑出血风险。如何精准地使用抗凝药物剂量来实现个体化合理用药,一直是困扰溶栓治疗的战略难题。出血转化作为静脉溶栓后最常见的并发症,能够影响静脉溶栓治疗的安全性和有效性。因此,提前进行患者出血转化的风险预测,并提供临床个体化用药指导,对脑卒中患者的精准治疗至关重要。近年来,许多研究报道药物反应的个体差异与基因多态性密切相关。该文结合相关文献综述了脑卒中出血转化的高危因素、常规实验室诊断、基因多态性分子诊断、出血易感基因以及相关出血风险预测模型研究的最新进展,以期为脑卒中的精准诊疗与出血转化的实验室预警诊断提供临床参考。

关键词: 脑卒中; 出血转化; 静脉溶栓; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.026

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2020)19-2406-05

文献标识码:A

Risk assessment and laboratory-assisted diagnosis of stroke hemorrhage transformation*

XIE Fengxin¹, JIN Weidong¹, ZHANG Dongyun¹, TIAN Huiyan¹, FU Weiling¹, ZHANG Yang^{2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Chongqing General Hospital, Chongqing 400013, China)

Abstract: Thrombolysis and anticoagulation are conventional treatment strategies for ischemic stroke (cerebral infarction). However, due to differences in dosage between individuals, improper dosage can lead to risk of severe cerebral hemorrhage. How to accurately use the dose of anticoagulant to achieve individualized and rational drug use has been a strategic problem that has plagued thrombolytic therapy. Hemorrhagic transformation, as the most common complication after intravenous thrombolysis, can affect the safety and effectiveness of intravenous thrombolysis. Therefore, predicting the risk of hemorrhagic transformation in advance and providing clinical individualized medication guidance are essential for accurate treatment of stroke patients. In recent years, many studies have reported that individual differences in drug response closely related to genetic polymorphisms. This article reviews recent advances in the research of high-risk factors, routine laboratory diagnosis, molecular diagnosis of genetic polymorphisms, bleeding susceptibility genes and related bleeding risk prediction models in hemorrhagic transformation after stroke, to provide clinical reference for the accurate diagnosis and treatment of stroke and laboratory early warning diagnosis of hemorrhagic transformation.

Key words: stroke; hemorrhagic transformation; intravenous thrombolysis; genetic polymorphism

脑卒中是人类的多发病,在西方国家的疾病死因统计中位居第三,仅次于心脏病和肿瘤^[1]。随着我国人口老龄化的快速发展,脑卒中已成为我国第一位的死亡病因,并以每年 8.7% 的速度上升,其中缺血性脑卒中(脑梗死)约占 78%^[2]。目前,急性缺血性脑卒中

最有效的治疗方法是溶栓治疗,但溶栓后带来的出血转化是溶栓治疗的严重并发症,可使病情恶化,危及患者的生命安全和导致不良预后,影响静脉溶栓治疗的安全性和有效性^[3]。同时,抗凝和抗血小板聚集治疗也会增加出血转化的风险。因此,提前预估患者的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701183);重庆市自然科学基金研发项目(cstc2016jcyjA0192);国家重点研发计划“精准医学研究”项目(2017YFC0909902);西南医院智慧医疗重点项目(SWH2017ZDCX4210)。

△ 通信作者, E-mail: millen001@163.com。

本文引用格式:谢凤欣,靳伟东,张东云,等. 脑卒中出血转化的风险评估与实验室辅助诊断[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2406-2410.

出血风险,选择合理的治疗手段和用药剂量显得尤为重要。

1 脑卒中与出血转化

1.1 出血转化的定义及临床诊断 出血转化是发生于急性缺血性脑卒中后,梗死区内出现继发性出血的现象,是缺血性脑卒中溶栓治疗后最常见的并发症。流行病学调查显示,继发性出血转化的发生率为 8%~48%,其中因溶栓治疗后出血转化发生率为 2%~7%^[4]。出血转化的临床诊断标准是首次脑 CT 检查未发现出血,而复查脑 CT 或 MRI 时发现颅内出血。使用抗凝、抗血小板药物,以及溶栓和血管内操作等均会增加出血转化的发生频率和严重程度^[5]。

临床确诊出血转化主要依靠脑 CT 与 MRI 检查。自发性出血转化一般出现在脑梗死后 36 h 至 1 个月不等,溶栓所致出血转化大多发生在 36 h 内。对于出血转化高风险的溶栓患者需要严密监测神经症状和生命体征,积极安排影像学检查。临床上出血转化的分型主要基于影像学表现,目前多使用欧洲急性卒中协作研究(ECASS)分型方法^[6],根据出血形态和部位,出血转化分为:出血性脑梗死(HI)1 型,梗死灶边缘的小斑点状出血;HI 2 型,梗死范围内的片状出血灶,但没有占位效应;脑实质出血(PH)1 型,血肿≤30%的梗死面积,伴轻微占位效应;PH 2 型,血肿>30%的梗死面积,伴明显占位效应^[7]。另外,根据病理特点出血转化还可以分为毛细血管型和小动脉型。

1.2 出血转化的相关实验室检查 目前,国内外指南推荐治疗缺血性脑卒中最有效的方法是重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓,然而静脉溶栓带来的出血转化是治疗中最严重的并发症。出血转化是一个动态且复杂的过程,具体机制尚未阐明。既往研究认为,缺血性脑卒中后血-脑屏障的破坏、梗死区再灌注损伤是重要的诱因。缺血时间越长,通过再灌注损伤血-脑屏障越严重,出血转化风险就会越高^[8]。对脑卒中患者应进行动态实验室检查,以密切监测凝血及生理状态。常规实验室检查如下:(1)血糖,肝、肾功能和电解质;(2)心电图和心肌缺血标志物;(3)全血计数,包括血小板计数;(4)凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)和活化部分凝血活酶时间(APTT);(5)氧饱和度等^[9]。其中,凝血功能的检测尤为重要。脑梗死急性期时,凝血系统功能被激活,血液处于高凝状态,容易继发形成血栓,监测凝血功能可作为评估机体血栓形成倾向的重要指标。定期监测凝血指标 PT、INR、APTT 对指导溶栓治疗,及时调整剂量有着重要的临床意义。

2 分子诊断助力脑卒中个体化用药指导

近年来,随着溶栓、抗栓等药物在临床的使用,抗凝药物诱发出血的发生率也在逐年上升,而其中以抗凝药物相关脑出血(AAICH)及溶栓后出血转化尤为常见。随着药物基因组研究的发展,抗凝药物相关出

血的遗传学机制和相应的检测技术也逐渐成为研究热点。多项研究表明,药物代谢相关基因的单核苷酸多态性(SNP)与个体所需用药剂量有关,并与抗凝药物使用过程中抗凝不足或者出血等不良反应的发生相关。抗凝药物基因主要可以分为两类,首先是与药物代谢和作用靶点相关的基因,如细胞色素 P4502C9(CYP2C9)和维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1(VKORC1)等;其次是与体内维生素 K1 代谢循环相关的基因,如 GGCX、CYP4F2、ApoE 等。

2.1 基因多态性检测与抗凝药物的选择 华法林是用于预防血栓栓塞性疾病最广泛的抗凝药物,主要适用于静脉血栓和肺栓塞患者。若华法林使用得当,可达到预防血栓形成和预防脑卒中的效果,若未能合理使用华法林,则会导致患者发生脑出血、消化道大出血等严重不良后果。华法林服用剂量因人而异,维持同样的抗凝血效果日服剂量可能相差 20 多倍。因此,服药期间患者必须监测凝血机制中 PT 和 INR,并根据凝血功能指标调整药物剂量。近年来,有学者发现华法林相关基因 CYP2C9、VKORC1 等基因的多态性与华法林个体剂量和抗凝效果有关^[10]。

CYP2C9 是编码细胞色素 P450 酶 2C9 的基因,华法林在体内由 2C9 酶代谢。CYP2C9 基因突变会造成华法林代谢能力降低。目前报道最多的 SNP 是野生型 CYP2C9 * 1、突变型 CYP2C9 * 2(rs1799853)和突变型 CYP2C9 * 3(rs1057910),具有两种突变的人群代谢华法林的能力明显下降,对华法林会更加敏感,出血不良反应也会增加^[11]。CYP2C9 等位基因的分布存在种族差异,亚洲人 CYP2C9 基因突变率明显低于高加索人和黑种人。但是亚洲人需服用华法林平均维持剂量却比白种人和黑种人低,要达到同等水平的凝血效果,白种人的平均剂量约为 4.5 mg/d,黑种人约为 5.7 mg/d,而亚洲人为 3.0 mg/d^[12]。这一现象说明 CYP2C9 基因并不是唯一造成种族间华法林剂量差异的基因。

VKORC1 是编码维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 的基因,是维生素 K 代谢循环中的限速酶。VKORC1 基因多态性与华法林用药剂量也有着密切关系,且在初始阶段对华法林剂量的影响高于 CYP2C9。一项回顾性分析研究表明,VKORC1-1639G/A 基因多态性与华法林维持剂量相关,携带 1639GG 基因型的人群比 1639AA 型人群日平均所需华法林剂量高 61%^[13]。中国人群中 VKORC1-1639A 等位基因频率超过 90%,而高加索人的等位基因频率仅为 38.79%^[12],这可能是导致中国人华法林平均维持剂量低于白种人的原因之一。

2.2 基因多态性与抗血小板药物 心脑血管疾病的二级预防和部分脑栓塞的患者均需要抗血小板治疗。氯吡格雷和阿司匹林是目前应用最为广泛的抗血小板药物。但患者对抗血小板药物的药效具有个体差

异,5%~45%的患者服用阿司匹林无效,4%~30%的患者服用氯吡格雷无效,不但影响治疗效果,也会增加药物不良反应^[14]。目前临床上常用血小板聚集试验、床边快速检测法和 platelet works 法来检测抗血小板药物疗效,越来越多的研究表明,遗传倾向明显影响药物的药代动力学和药效学,从而改变药物反应^[15]。

氯吡格雷是一种需要通过肝细胞色素 P450 转化为活性代谢产物才能发挥血小板抑制功能的前体药物。CYP2C19 是细胞色素 P450 家族中最重要的药物代谢酶之一,许多内源性底物及临床上大约 2% 的药物都由其催化代谢。CYP2C19 基因多态性能影响氯吡格雷的代谢水平,其中 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 位点的突变频率较高,与氯吡格雷抵抗的发生有关^[16]。CYP2C19 基因野生型为 CYP2C19 * 1/* 1 型,中国人群中较常见的等位基因型是 CYP2C19 * 2 型、CYP2C19 * 3 型和 CYP2C19 * 17 型,其中 CYP2C19 * 2 型和 CYP2C19 * 3 型可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性减弱,代谢底物的能力减弱,造成活性代谢产物不能生成,导致氯吡格雷抵抗,此基因型携带者称为弱代谢者。CYP2C19 * 17 型可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性增强,代谢底物的能力增强,此基因型携带者称为强代谢者。2010 年美国食品和药品管理局(FDA)要求在氯吡格雷药物标签上注明 CYP2C19 与疗效的关系,并建议使用前检测 CYP2C19 基因的多态性来指导医生选择用药剂量^[17]。ABCB1 基因多态性在氯吡格雷抵抗中也起着重要作用,携带 ABCB1 基因 TT 纯合子相比野生型有更高的心血管事件发生率^[18]。

阿司匹林通过抑制血栓素 A₂(TXA₂)的合成从而对血小板的激活和聚集起到抑制作用。基因多态性在阿司匹林抵抗中起着重要作用,主要包括环氧合酶(COX)、二磷酸腺苷(ADP)受体、胶原受体、血小板膜糖蛋白Ⅲa(GPⅢa)等基因。COX 是合成前列腺素的限速酶,阿司匹林的作用机制主要是抑制 COX 的活性。有研究发现,COX-1 基因 A842G 位点的 SNP 与阿司匹林抵抗发生有关,AG 和 GG 基因型的患者更容易发生阿司匹林抵抗,且会增加心血管不良事件的风险^[19]。ADP 受体(P2Y₁和 P1Y₁₂)是血小板聚集的重要介质,P2Y₁和 P1Y₁₂的表达高低都会影响血小板的聚集率,P2Y₁上的 rs701265GG 基因型会增加阿司匹林抵抗的危险性。GPⅠa/Ⅱa、GPⅥ、GPⅣ是血小板表面的 3 种胶原受体,GPⅠa/Ⅱa 和 GPⅥ的基因多态性和阿司匹林抗血小板活性减低有关,但是近年的研究并未发现 GPⅠa/Ⅱa 和 GPⅥ基因多态性与缺血、出血事件明显相关的结论^[18]。GPⅢa 是血小板表面的受体蛋白,其最常见的等位基因亚型是 PLA₁和 PLA₂。PLA₂位点的外显子 2 位置的 T 突变为 C,从而导致 GPⅢa 蛋白的第 33 个位点

从脯氨酸变成了亮氨酸。研究表明,PLA₂ 基因突变可增加血小板表面的 GPⅢa 对纤维蛋白原的反应,使血小板聚集,导致阿司匹林抵抗^[20]。

3 出血相关易感基因的检测

随着全基因组关联研究(GWAS)等技术被应用于大样本的群体遗传学研究,遗传学机制在脑出血发病中所具有的重要作用被逐步阐明。这将有助于筛选出高危人群,并对高危人群发生脑出血风险进行预测,对于疾病预防及指导临床诊疗均具有重要的意义。根据来自不相关个体的全基因组数据进行的遗传力估计,多达 30% 的脑出血风险可以通过常见和罕见的遗传变异来解释^[21]。

3.1 APOE 等位基因 候选基因研究发现,APOE 中的 epsilon 变体是脑出血的重要遗传危险因素。APOE 位于 19 号染色体上,在一般群体中有 3 个等位基因,即 epsilon 2、epsilon 3 和 epsilon 4,等位基因频率分别为 7%、81% 和 14%。有研究表明,APOE epsilon 2 和 epsilon 4 在自发性和华法林相关出血中明显增加了第 1 次和复发性脑出血的风险,与大叶脑出血的风险增加密切相关^[22]。一项小范围的候选基因研究发现,epsilon 2 和 epsilon 4 纯合的患者复发脑出血的风险分别为 41% 和 27%,而纯合的 epsilon 3 复发风险为 10%^[23]。

3.2 PMF1 和 SLC25A44 等位基因 国际卒中基因组联合会于 2014 年完成首个关于脑出血的 GWAS,这一多中心研究纳入了 1 545 例(664 例脑叶出血和 881 例非叶型脑出血)和 1 481 例对照者,并确定 1q22 为非叶型脑出血的第 1 个非家族性遗传危险位点,该区域内最高的关联位点是 rs2984613,其等位基因频率为 32%^[24]。关于 1q22 与非叶型脑出血之间的生物学机制尚待阐明,1q22 区内包含 PMF1 和 SLC25A44 两个基因。PMF1 编码多胺调节因子,该蛋白在有丝分裂过程中对染色体的排列和运动的形成起着重要的作用,PMF1 在细胞核内发挥作用,其功能受多胺调节。PMF1 还能诱导对多胺分解代谢途径起限速作用的乙酰转移酶的转录,来调控多胺的代谢^[25]。多胺在脑卒中患者中升高,并与动物模型中血-脑屏障的破坏有关。SLC25A44 在神经组织中表达较高,编码一种线粒体转运蛋白。有研究表明,线粒体基因遗传变异的产物能够干预氧化磷酸化与非叶型脑出血的关系^[26]。

3.3 COL4A1 和 COL4A2 等位基因 COL4A1 和 COL4A2 均位于染色体 13q34 区。一项研究发现,COL4A1 中的变异体 COL4A1(P352L)和 COL4A1(R538G)仅存在于自发性脑出血病例中^[27]。由于 COL4A1 与 COL4A2 编码的蛋白质在结构和功能上是相互联系的,另一项研究评估了同一群体中的遗传变异,发现 3 个罕见的非同义编码变异体 COL4A2(E1123G)、COL4A2(Q1150K)和 COL4A2(A1690T)

仅存在于脑出血患者中^[28]。COL4A2 内的一个内含子位点与非叶型脑出血的风险密切相关,rs9521733 是该位点内最相关的 SNP,会导致这类脑出血的风险增加 29%。研究发现,COL4A1 及 COL4A2 基因与散发性脑小血管病密切相关,COL4A1 突变的患者可在中年时出现自发性脑出血症状,并且在合并头部创伤、过度活动及服用抗凝药物等时容易发生反复脑出血^[29]。

4 精准医疗

溶栓治疗后出血转化的风险评估模型显示,患者的年龄、入院高血糖、高血压、心房纤颤、心力衰竭、肾功能障碍、糖尿病、缺血性心脏疾病、既往使用抗血小板药物等均与出血转化风险增加相关^[30]。近年来,国内外相继出现各种预测静脉溶栓后出血转化的评分系统,得到临床医生们的广泛重视。目前主要应用于临床的评估模型有以下 5 种:GRASPS 模型、HAT 模型、SEDAN 模型、MSS 模型和 SITS 模型^[31]。这 5 种评分系统均为国外研究总结出的评分系统,谷远峰等^[32]比较了 5 种评分系统对急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化风险预测差异,5 种评分系统均可以预测中国人群中脑梗死患者静脉溶栓后发生出血转化的风险,其中 GRASPS 模型有相对较好的预测价值。当下需要以我国患者为研究样本的大样本临床研究,综合我国患者情况来评估影响脑梗死患者静脉溶栓后出血转化发生的影响因素,制订一个精准、快速、简便的风险评估模型。

5 小结与展望

脑梗死作为中老年人的多发疾病,有着起病急,进展快的特征。抗凝药物与抗血小板药物都是脑梗死治疗的重要组成部分,且用药量个体差异明显,需要根据患者不同基因型来定制最佳的用药方案,以减少再次发生血栓和出血风险,达到最佳治疗效果。出血转化的发生也与遗传因素相关,多个基因的变异可增加脑出血的风险。溶栓治疗是一把“双刃剑”,大部分患者能够获得明显的临床效益,而少数患者会因溶栓导致出血转化,带来残疾和死亡的风险。年龄、血糖、血压等因素都会增加出血转化的风险,目前国际上已有多种评估模型来预测出血转化的风险,但还未在我国广泛应用,当下应该根据我国患者情况,结合已有的评估模型,并纳入遗传因素和药物基因组因素来制订一个适用于我国患者的风险评估模型,通过合理治疗来减少出血转化的风险。

参考文献

- [1] 蒋茜. 脑卒中预防及护理的现状与展望[J]. 护理研究, 2017, 31(1): 7-13.
- [2] 郭丽花, 胡如英, 龚巍巍, 等. 脑卒中危险因素研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4413-4416.
- [3] 庄礼源. 脑梗死临床治疗研究进展[J]. 临床合理用药,

- 2017, 10(3): 173-175.
- [4] YAGHI S, WILLEY J Z, CUCCHIARA B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48(12): 343-361.
- [5] ÁLVAREZ-SABÍN J, MAISTERRA O, SANTAMARI-NA E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 689-705.
- [6] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke[J]. JAMA, 1995, 274(13): 1017-1025.
- [7] 李翔, 曾文兵, 翟昭华. 多模式 CT 预测急性缺血性脑卒中出血转化风险的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(2): 158-162.
- [8] 何子龙, 马国重, 崔芳. rt-PA 静脉溶栓后颅内出血转化相关机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(3): 222-224.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 梅丹, 都丽萍, 刘昌伟. 基因多态性与华法林个体化用药[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(2): 144-147.
- [11] 杨思芸, 梁婧, 蒋莉, 等. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性与华法林剂量的关系[J]. 西部医学, 2019, 31(6): 966-968.
- [12] LIMDI N A, WADELIUS M, CAVALLARI L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups[J]. Blood, 2010, 115(18): 3827-3834.
- [13] YANG L, GE W, YU F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement: a systematic review and meta analysis[J]. Thromb Res, 2010, 125(4): e159-e166.
- [14] 张馨, 林永娟, 徐运. 缺血性卒中急性期个体化治疗的现状和未来[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(4): 7-10.
- [15] 刘磊磊, 叶民, 丁新生. 氯吡格雷、阿司匹林药物相关基因多态性的临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6): 414-417.
- [16] 李彦弢, 王珩, 刘琳. 氯吡格雷抵抗细胞色素 P4502C19 基因多态性与复发性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(4): 396-398.
- [17] ANDERSON C D, BIFFI A, GREENBERG S M, et al. Personalized approaches to clopidogrel therapy[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2997-3002.
- [18] 何艳茹, 党爱民. 阿司匹林及氯吡格雷抵抗与基因多态性的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(11): 1084-1086.
- [19] AO M E, CURTIN R J, CHUBB A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin

[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(10): 2340-2345.

[20] 彭文星, 冯频频, 石秀锦, 等. 阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3172-3174.

[21] DEVAN W J, FALCONE G J, ANDERSON C D, et al. Heritability estimates identify a substantial genetic contribution to risk and outcome of intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2013, 44(6): 1578-1583.

[22] NIE H, HU Y, LIU N, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis [J]. Curr Med Sci, 2019, 39(1): 111-117.

[23] FALCONE G J, WOO D. Genetics of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2017, 48(12): 3420-3424.

[24] WOO D, FALCONE G J, DEVAN W J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 1q22 as a susceptibility locus for intracerebral hemorrhage [J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(4): 511-521.

[25] CHUNG J, MARINI S, PERA J, et al. Genome-wide association study of cerebral small vessel disease reveals established and novel loci [J]. Brain, 2019, 142(10): 3176-3189.

[26] ANDERSON C D, BIFFI A, RAHMAN R, et al. Common mitochondrial sequence variants in ischemic stroke [J]. Ann Neurol, 2011, 69(3): 471-480.

[27] WENG Y C, SONNI A, LABELLE-DUMAIS C, et al. COL4A1 mutations in patients with sporadic late-onset intracerebral hemorrhage [J]. Ann Neurol, 2012, 71(4): 470-477.

[28] JEANNE M, LABELLE-DUMAIS C, JORGENSEN J, et al. COL4A2 mutations impair col4a1 and col4a2 secretion and cause hemorrhagic stroke [J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(1): 91-101.

[29] 康纪峰, 黄清, 刘运海. 自发性脑出血遗传学病因的研究进展 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(5): 702-707.

[30] ZHANG L, LI X, WANG D, et al. Risk factors of recurrent ischemic events after acute noncardiogenic ischemic stroke [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(45): 4827-4834.

[31] 吴娅, 刘承春, 李玮, 等. 5 种评分系统对不同时间窗急性脑梗死静脉溶栓后出血转化风险预测差异的比较研究 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(17): 1744-1749.

[32] 谷远峰, 陈会生. 五种评分系统对急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化风险预测差异的比较研究 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(3): 26-32.

(收稿日期: 2020-02-02 修回日期: 2020-07-18)

• 综 述 •

外泌体环状 RNAs: 人类癌症的新型生物标志物*

商安全^{1,2,3} 综述, 孙俊俊^{1,2}, 谷晨峥^{1,2}, 平伊丽^{1,2}, 孙祖俊¹, 李 冬^{1△} 审校
(1. 同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065; 2. 同济大学医学院, 上海 200065;
3. 江苏省盐城市第六人民医院检验医学科, 江苏盐城 224005)

摘 要: 近年来, circRNAs 因其在外泌体中稳定富集而被发现, 也被称为外泌体环状 RNAs (exo-circRNAs)。尽管它们在基因调控中的确切作用和机制尚不清楚, 但随着研究的深入, exo-circRNAs 作为人类疾病的新生物标志物, 可能成为疾病诊断和靶向治疗的新途径。该文将简要综述 exo-circRNAs 的分子机制和研究新进展, 并探讨 exo-circRNAs 在人类疾病中的特殊作用。

关键词: 外泌体; 外泌体环状 RNA; 生物标志物
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 19. 027 **中图法分类号:** R730. 4
文章编号: 1673-4130(2020)19-2410-08 **文献标识码:** A

Exosomal circRNAs: the novel biomarkers of human disease*

SHANG Anquan^{1,2,3}, SUN Junjun^{1,2}, GU Chenzheng^{1,2}, PING Yili^{1,2}, SUN Zujun¹, LI Dong^{1△}
(1. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China; 2. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China; 3. Department of Laboratory Medicine, the Sixth People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu 224005, China)

Abstract: In recent years, circRNAs, also known as exo-circRNAs, have been discovered for their stable enrichment in exosomes. Although the exact role and mechanism of exo-circRNAs in gene regulation is still

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81873975, 81802084, 81974314); 江苏省卫生健康委员会医学研究项目(Z2019039)。
△ 通信作者, E-mail: lidong@tongji. edu. cn。
本文引用格式: 商安全, 孙俊俊, 谷晨峥, 等. 外泌体环状 RNAs: 人类癌症的新型生物标志物[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2410-2417.