

• 论 著 •

脑出血患者血清中 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平与患者疾病严重程度及神经损伤的关系

杜江峰, 吴 瑶, 向 祥, 汪 峰, 张铃铛, 李 骥[△]

重庆大学附属三峡医院神经外科, 重庆 404000

摘 要:目的 检测脑出血患者血清中微小 RNA-331-3p(miR-331-3p)和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6(NLRP6)的表达水平,探讨两者表达水平与患者疾病严重程度及神经损伤的关系。方法 本研究选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月于该院神经外科诊治的 92 例脑出血患者作为观察组,同期进行健康体检的 92 例健康体检者作为对照组,抽取观察组和对照组清晨空腹状态下的静脉血,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测各组中 miR-331-3p 和 NLRP6 的表达水平,比较两者在各组间的差异,根据血肿体积和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定脑出血的严重程度和神经受损程度,并进行分组,比较各组血清 miR-331-3p 和 NLRP6 的表达水平, Pearson 法分析观察组血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分的相关性,及血清 miR-331-3p 与 NLRP6 表达水平的相关性。结果 与对照组相比,观察组 miR-331-3p 的表达水平降低, NLRP6 表达水平升高($P<0.05$);大血肿患者 miR-331-3p 表达水平低于中、小血肿患者,重型患者 miR-331-3p 表达水平低于中、轻型患者;大血肿患者 NLRP6 表达水平高于中、小血肿患者,重型患者 NLRP6 表达水平高于中、轻型患者,差异有统计学意义($P<0.05$);脑出血患者的血清 miR-331-3p 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分呈负相关($r=-0.539, P<0.05; r=-0.597, P<0.05$), NLRP6 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分呈正相关($r=0.738, P<0.05; r=0.705, P<0.05$);血清 miR-331-3p 与 NLRP6 呈负相关($r=-0.483, P<0.05$)。结论 随着脑出血患者病情和神经损伤的加重, miR-331-3p 表达水平逐渐降低, NLRP6 表达水平逐渐升高,两者共同参与脑出血患者的脑出血和神经受损过程,可能作为脑出血临床治疗的靶点。

关键词:脑出血; 微小 RNA-331-3p; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6; 神经损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.019

中图法分类号:R743.34

文章编号:1673-4130(2023)02-0227-05

文献标志码:A

The relationship between the expression levels of miR-331-3p and NLRP6 in the serum and the severity of the disease and nerve damage of patients with cerebral hemorrhage

DU Jiangfeng, WU Yao, XIANG Xiang, WANG Feng, ZHANG Lingdang, LI Ji[△]

Department of Neurosurgery, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China

Abstract: Objective To detect the expression levels of microRNA-331-3p (miR-331-3p) and nucleotide binding oligomerization domain-like receptor 6 (NLRP6) in the serum of patients with cerebral hemorrhage, and to explore the relationship between the expression levels of the two and the severity of the patient's disease and nerve damage. **Methods** Ninety two patients with cerebral hemorrhage diagnosed and treated in three gorges hospital from May 2016 to May 2018 were selected as the observation group, and 92 healthy persons who received physical examination during the same period were used as the control group. The venous blood of the observation group and the control group was collected in the early morning on an empty stomach. Real-time fluorescence quantification polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression levels of miR-331-3p and NLRP6 in each group, and to compare the differences between the two in each group. According to the hematoma volume and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the severity of cerebral hemorrhage and the degree of neurological damage were evaluated, and the patients were grouped, the expression levels of serum miR-331-3p and NLRP6 in each group were compared, Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-331-3p and NLRP6 expression levels and hematoma volume and NIHSS score in the observation group, and the correlation between serum miR-331-3p and NLRP6 expression levels. **Results** Compared with the control group, the expression level of miR-331-3p in the observation group decreased, and the expression level of NLRP6 increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the expression level of miR-331-3p in patients with large hematoma was lower than

that in patients with medium and small hematoma, and the expression level of miR-331-3p in patients with severe hematoma was lower than that in patients with mild and moderate hematoma; the expression level of NLRP6 in patients with large hematoma was higher than that in patients with medium and small hematoma, and the expression level of NLRP6 in patients with severe hematoma was higher than that in patients with moderate and mild hematoma, the difference was statistically significant ($P<0.05$); serum miR-331-3p expression level in patients with cerebral hemorrhage was significantly negatively correlated with hematoma volume and NIHSS score ($r=-0.539, P<0.05$; $r=-0.597, P<0.05$), and NLRP6 expression level was positively correlated with hematoma volume and NIHSS score ($r=0.738, P<0.05$; $r=0.705, P<0.05$); there was a significant negative correlation between serum miR-331-3p and NLRP6 ($r=-0.483, P<0.05$). **Conclusion** With the aggravation of the condition and nerve injury of patients with cerebral hemorrhage, the expression of miR-331-3p gradually decreases, and the expression level of NLRP6 gradually increases. Both of them participate in the process of cerebral hemorrhage and nerve damage in patients with cerebral hemorrhage, which may be the target of clinical treatment of cerebral hemorrhage.

Key words: cerebral hemorrhage; microRNA-331-3p; nucleotide binding oligomerization domain-like receptor 6; nerve damage

脑出血是常见多发的神经系统脑血管疾病,也是发病率、致残率和死亡率高的中风亚型,占全球所有中风的 10%~20%,30 d 内死亡率在 30%~50%,即使是幸存者也经常会导致脑损伤和严重的神经功能障碍,给家庭和社会带来沉重的负担^[1-2]。因此,了解脑出血诱导的脑损伤和神经损伤的潜在机制有利于减轻脑损伤并改善脑出血后的神经功能恢复。目前,研究证实了脑出血后的炎症反应参与了脑损伤^[3]。微小 RNA(miRNA)是一种小型、非编码的调节性 RNA,与目标 mRNA 配对可抑制 mRNA 的翻译过程,或导致 mRNA 的降解,且在血清中稳定存在,在疾病的诊断和治疗中发挥重要作用。miR-331-3p 是 miR-331 家族成员之一,对其的研究主要专注于癌症中,最近几年的研究发现,miR-331-3p 在病理生理变化中异常表达,与炎症反应相关,具有潜在的神经保护作用^[4]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族(NLRs)是一种主要的先天免疫传感器,调节炎症反应信号通路,近年来关于 NLR 在神经损伤方面的研究越来越多^[5]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6(NLRP6)是 NLR 家族的一员,参与炎症性疾病和宿主防御机制,其表达在许多生理和病理过程中受到严格调控^[6]。在小鼠中的研究表明,miR-331-3p 和 NLRP6 在脑出血的炎症反应中具有重要作用,但其在脑出血患者血清中的表达水平及与患者病情严重程度及神经损伤的关系目前尚未被研究^[7]。因此,本研究检测脑出血患者血清中 miR-331-3p 和 NLRP6 的表达水平,初步探讨了其表达水平与病情严重程度及神经损伤的关系,旨在为临床制订新的治疗措施提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月于本院神经外科诊治的 92 例脑出血患者作为观察组,其中男 50 例,女 42 例,年龄 25~75 岁,平均(50.26±11.56)岁。同时,选取同期体检的 92 例体检健康者为对照组,其中男 44 例,女 48 例,年龄 30~

78 岁,平均(51.76±12.09)岁。纳入标准:(1)所有患者在发病后 24 h 内入院治疗,经颅脑 CT 检查确认出现出血灶;(2)符合《中国脑血管病防治指南》^[8]中的诊断标准;(3)临床资料齐全。排除标准:(1)含潜在血管病变、凝血功能受损和肿瘤出血的患者;(2)近 1 个月内发生感染的患者;(3)头部外伤造成出血的患者;(4)合并其他神经系统疾病的患者。本研究取得了本院伦理委员会的批准,并获得了对照组和患者本人及亲属的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存 采集观察组和对照组清晨空腹状态下的静脉血 5 mL,在 4℃条件下 3 000×g 离心 10 min 后,从血液中分离出血清后分装到无菌的离心管内,在-80℃保存至测定。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 miR-331-3p 和 NLRP6 的表达水平 根据试剂盒的说明书,使用 TRIzol(货号:10296028,购于赛默飞世尔科技有限公司)从观察组和对照组的血清中提取总 RNA。然后取 0.5~1.0 μL 的 RNA 使用 Prime-ScriptM RT Reagent Kit(货号:RR037A,购于日本 TaKaRa 公司)根据试剂盒说明书进行反转录反应,获得 cDNA 保存于-20℃备用。以 cDNA 为模板,使用 TB Green® Premix Ex Taq II Kit(货号:RR820A,购于日本 TaKaRa 公司)在 ABI7500 荧光定量系统上进行实时 RT-PCR 分析。定量引物使用 Primer5.0 软件设计,分别以 U6 和 GAPDH 作 miR-331-3p 和 NLRP6 的内参基因,引物序列见表 1,引物干粉由上海生工生物公司合成。采用 2^{-ΔΔCt} 法分析各组表达水平,计算步骤为:(1)计算对照组 6 个复孔的 miR-331-3p 或 NLRP6 ct 的平均值,ct miR-331-3p 或 NLRP6 对照组=ct 对照组-miR-331-3p 或 NLRP6 ct 的平均值,ct miR-331-3p 或 NLRP6 观察组=ct 观察组-miR-331-3p 或 NLRP6 ct 的平均值;(2)同样的方法计算出 ct 内参对照组和 ct 内参观察组;

(3)计算 ct miR-331-3p 或 NLRP6 对照组 = ct miR-331-3p 或 NLRP6 对照组 - ct 内参对照组, ct miR-331-3p 或 NLRP6 观察组 = ct miR-331-3p 或 NLRP6 观察组 - ct 内参观察组;(4)计算 $2^{-\Delta\Delta ct}$,即各组 miR-331-3p 或 NLRP6 的相对表达水平。

表 1 RT-RCR 引物序列

引物名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-331-3p	GAG CTG AAA GCA CTC CCA A	CAC ACT CTT GAT GTT CCA GGA
NLRP6	TGG TGA GTG GAA AGC AGC TA	CCT TCC TCC ACT GCT TCT GA
U6	AGA GCC TGT GGT GTC CG	CAT CTT CAA AGC ACT TCC CT
GAPDH	AAC GGA TTT GGT CGT ATT GG	TTG ATT TTG GAG GGA TCT CG

1.2.3 脑出血严重程度及神经损伤程度评定 根据入院时头颅 CT 检测结果,采用多田氏公式(ABC/2)法计算血肿体积评估病情严重程度,A:最大出血层面血肿的最长径,B:最大出血层面血肿的宽,C:血肿层面之间的厚度。患者可分为大血肿组(>25 mL),中血肿(11~25 mL),小血肿组(<11 mL)。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定脑出血患者的神经功能受损程度,包括意识清醒程度和肌力等级等项目。NIHSS 评分总分为 42 分,患者可分为轻型患者组(1~4 分),中型患者组(>4~15 分),重型患者组(>15 分)^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验,组间比较采用 *F* 检验,相关性分析采用 Pearson 法。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异 RT-PCR 结果显示,观察组中 miR-331-3p 表达水平与对照组相比降低,而观察组中 NLRP6 表达水平与对照组相比升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-331-3p	NLRP6
观察组	92	0.52±0.14	3.01±0.76
对照组	92	1.00±0.00	1.00±0.00
<i>t</i>		32.524	25.089
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同血肿体积患者中血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异 根据血肿体积大小将 92 例患者划分为 21 例大血肿组,33 例中血肿组和 38 组小血肿组。结果如表 3 所示,miR-331-3p 表达水平在大血肿组患者血清中低于中、小血肿组,在中血肿组患者血清中低于小血肿组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),NLRP6 表达水平在大血肿组患者血清中高于中、小血肿组,在中血肿组患者血清中高于小血肿组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 不同神经损伤患者中血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异 根据 NIHSS 评分将 92 例患者划分为 33 例轻型患者组、40 例中型患者组和 19 例重型患者组。结果如表 4 所示,miR-331-3p 表达水平在重型患者组血清中低于轻、中型患者组,在中型患者组血清中低于轻型患者组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),NLRP6 表达水平在重型患者组血清中高于轻、中型患者组,在中型患者组血清中高于轻型患者组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 3 不同血肿体积患者中血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-331-3p	NLRP6
大血肿组	21	0.42±0.04	3.89±0.79
中血肿组	33	0.49±0.12 *	3.03±0.54 *
小血肿组	38	0.60±0.15 * #	2.54±0.48 * #
<i>F</i>		15.739	33.551
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: * 表示与大血肿组相比 *P* < 0.05; # 表示与中血肿组相比 *P* < 0.05。

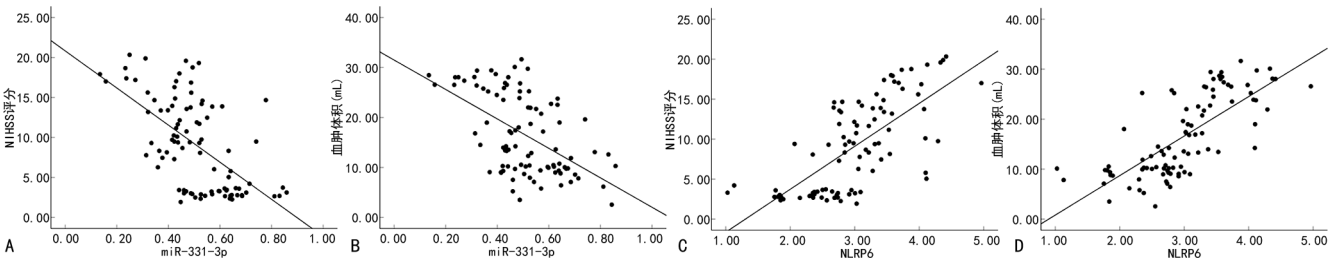
表 4 不同神经损伤患者中血清 miR-331-3p 和 NLRP6 表达水平的差异($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-331-3p	NLRP6
轻型患者组	33	0.62±0.13 * #	2.77±0.56 * #
中型患者组	40	0.50±0.11 *	3.04±0.72 *
重型患者组	19	0.41±0.08	3.50±0.91
<i>F</i>		22.649	7.655
<i>P</i>		<0.001	0.001

注: * 表示与重型患者组相比 *P* < 0.05; # 表示与轻型患者组相比 *P* < 0.05。

2.4 观察组患者血清 miR-331-3p、NLRP6 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,脑出血患者的血清 miR-331-3p 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分呈负相关(*r* = -0.539, *P* < 0.05; *r* = -0.597, *P* < 0.05),血清 NLRP6 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分呈正相关(*r* = 0.738, *P* < 0.05; *r* = 0.705, *P* < 0.05),见图 1。

2.5 观察组患者血清 miR-331-3p 与 NLRP6 表达水平的相关性 Pearson 相关性分析结果脑出血患者血

清中 miR-331-3p 表达水平与 NLRP6 表达水平呈负相关($r = -0.483, P < 0.05$), 见图 2。



注: A 为血清 miR-331-3p 与 NLRP6 评分的相关性; B 为血清 miR-331-3p 对血肿体积的相关性; C 为血清 NLRP6 与 HIHSS 评分的相关性; D 为血清 NLRP6 与血肿体积的相关性。

图 1 观察组患者血清 miR-331-3p、NLRP6 表达水平与血肿体积和 NIHSS 评分的相关性分析

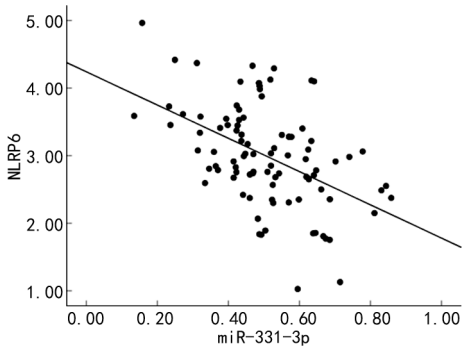


图 2 观察组患者血清 miR-331-3p 与 NLRP6 表达水平的相关性分析

3 讨 论

随着人口的老龄化,脑出血的发病率也在逐渐升高,是社会上面临的重大的公共健康问题^[1]。脑出血后的水肿、炎症反应等共同引起继发性脑损伤,细胞凋亡,最终导致神经功能受损,而目前对于脑出血这一疾病的临床治疗方式仍没有突破性进展^[9-10]。从分子角度探索脑出血引起的神经炎症损伤的机制,能够为寻找临床治疗脑出血后遗症的有效靶点提供理论依据。

miRNAs 对脑出血的影响是近年来的研究热点,大量结果证实了 miRNAs 广泛参与脑出血后的病理生理机制,在脑出血后继发性脑损伤的发生过程中发挥积极或消极的作用。例如,miR-223 在脑出血疾病中通过下调 NLRP3,抑制炎症反应,从而改善神经功能^[11]。miR-331-3p 是 miR-331 家族的一员,位于 12q22n 染色体上,越来越多的研究报道,miR-331-3p 在疾病中发挥重要作用。朱金源等^[12]在急性肺损伤中发现 miR-331-3p 表达水平下降,并且可通过调控 CCR1 的表达水平参与该疾病的发生发展过程。LIU 等^[4]在阿尔茨海默病患者的血清中发现 miR-331-3p 表达降低,并与患者的简易精神状态检查量表评分和促炎细胞因子水平相关,提示 miR-331-3p 具有潜在的神经保护作用。NIE 等^[7]在小鼠中的实验结果首次提示,miR-331-3p 可能在脑出血后的炎症反应中发挥作用。本研究在脑出血患者的血清中同样发现 miR-331-3p 的表达水平下降,说明血清 miR-331-3p 的表达水平在脑出血的发生过程中具有重要作用。血肿体积和 NIHSS 评分与患者的病情和神经功能密

切相关,本研究结果显示,血清 miR-331-3p 在不同血肿体积的患者和不同 NIHSS 评分的患者中的表达水平存在差异,大血肿患者 miR-331-3p 表达水平低于中、小血肿患者,重型患者 miR-331-3p 表达水平低于中、轻型患者,进一步分析显示血清 miR-331-3p 表达水平与脑出血患者的血肿体积和 NIHSS 评分呈负相关,表明血清 miR-331-3p 的水平与脑出血的严重程度和神经损伤程度之间存在密切关联。

NLRP6 是报道的第一个能抑制先天免疫反应的 NLRP 家族成员,之前有研究证实其在脑缺血/再灌注损伤后表达上调,具有炎症小体依赖性促炎作用,可作为炎症性疾病潜在的治疗靶点^[13]。XIAO 等^[14]发现 NLRP6 炎症小体可能通过激活小胶质细胞 IL-1 β 和 IL-18 参与脑出血后的炎症反应,敲低 NLRP6 可减轻脑出血后的脑损伤、缓解炎症并抑制自噬。NLRP6 的研究大都集中在动物实验中,本研究检测了脑出血患者的血清中 NLRP6 的表达水平,与对照组相比表达水平增加,说明 NLRP6 表达水平与脑出血的发生有关。不同血肿体积的患者和不同 NIHSS 评分的患者中 NLRP6 的表达水平存在差异,大血肿患者 NLRP6 表达水平高于中、小血肿患者,重型患者 NLRP6 表达水平高于中、轻型患者,且血清 NLRP6 表达水平与脑出血患者的血肿体积和 NIHSS 评分呈正相关,表明 NLRP6 在脑出血后的脑损伤和神经功能障碍中具有重要作用,可能参与脑损伤和神经功能障碍发生过程。

miR-331-3p 涉及多个神经生物学过程的信号通路,并且此前的研究提出 miR-331-3p 下调可增加 NLRP6 表达水平,减轻炎症反应,促进脑出血后小鼠神经功能恢复^[7,15]。本研究分析结果与之相似,脑出血患者血清中 miR-331-3p 与 NLRP6 表达水平呈负相关,说明两者共同影响了脑出血患者的病情和神经受损程度,可作为临床改善脑出血后损伤的潜在治疗靶点。

综上所述,脑出血患者血清中 miR-331-3p 表达水平降低, NLRP6 表达水平升高,随着病情和神经受损程度的加重, miR-331-3p 表达水平逐渐降低, NLRP6 表达水平逐渐升高,两者表达水平与脑出血患者的病情严重程度和神经受损程度相(下转第 240 页)

estimate the salmonella virulence for causing enteritis [J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(5):1670-1678.

[29] CHUSHAK Y, HARBAUGH S, ZIMLICH K, et al. Characterization of synthetic riboswitch in cell-free protein expression systems [J]. RNA Biol, 2021, 18(11): 1727-1738.

[30] CAO M, SUN Q, ZHANG X, et al. Detection and differentiation of respiratory syncytial virus subgroups A and B with colorimetric toehold switch sensors in a paper-based cell-free system [J]. Biosens Bioelectron, 2021, 182: 113173.

[31] WU K, GREEN A A. Detection of norovirus using paper-based cell-free systems [J]. Methods Mol Biol 2022, 2433: 375-390.

[32] MA Y, TENG F, LIBERA M. Solid-phase nucleic acid sequence-based amplification and length-scale effects during rna amplification [J]. Anal Chem, 2018, 90(11): 6532-6539.

[33] TAKAHASHI M K, TAN X, DY A J. Cell-free paper-based analysis of gut microbiota and host biomarkers [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2433: 351-374.

[34] YRAD F M, CASTANARES J M, ALOCILJA E C. Visual detection of dengue-1 RNA using gold nanoparticle-based lateral flow biosensor [J]. Diagnostics (Basel), 2019, 9(3): 74.

[35] TANNER N A, ZHANG Y, EVANS T C. Visual detection of isothermal nucleic acid amplification using pH-sensitive dyes [J]. Biotechniques, 2015, 58(2): 59-68.

[36] ISOBE A, IWABUCHI Y, YAJIMA M, et al. A highly sensitive and rapid enzymatic method using a biochemical automated analyzer to detect inorganic pyrophosphate generated by nucleic acid sequence-based amplification [J]. Clin Chim Acta, 2020, 511: 298-305.

[37] KARASAWA K, ARAKAWA H. Detection of micro-RNA by a combination of nucleic acid sequence-based amplification and a novel chemiluminescent pyrophosphate assay [J]. Luminescence, 2022, 37(5): 822-827.

[38] MU X, GREENWALD E, AHMAD S, et al. An origin of the immunogenicity of in vitro transcribed RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(10): 5239-5249.

[39] BRYAN T M. G-Quadruplexes at telomeres: friend or foe? [J]. Molecules (Basel, Switzerland) 2020, 25(16): 3686.

[40] LOUKAS C M, MOWLEM M C, TSALOGLOU M N, et al. A novel portable filtration system for sampling and concentration of microorganisms: Demonstration on marine microalgae with subsequent quantification using IC-NASBA [J]. Harmful Algae, 2018, 75: 94-104.

(收稿日期: 2022-03-12 修回日期: 2022-07-28)

(上接第 230 页)
关,共同参与脑出血的发展过程,可能作为脑出血临床治疗的靶点。

参考文献

[1] MADANGARLI N, BONSACK F, DASARI R, et al. Intracerebral hemorrhage: blood components and neurotoxicity [J]. Brain Sci, 2019, 9(11): 316-331.

[2] YU H H, LI G G, TANG Y X, et al. Fractalkine/CX3CR1 pathway is neuroprotective in intracerebral hemorrhage through facilitating the expression of TGF- β 1 [J]. Brain Hemorrhages, 2020, 1(3): 146-151.

[3] 马阳, 张萍, 唐洲平. 脑出血后免疫炎症反应及相关临床研究进展 [J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(2): 87-90.

[4] LIU Q L, LEI C B. Neuroprotective effects of miR-331-3p through improved cell viability and inflammatory marker expression: Correlation of serum miR-331-3p levels with diagnosis and severity of Alzheimer's disease [J]. Exp Gerontol, 2020, 144(1): 1-7.

[5] 吴宇娟, 高巨. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体在创伤性脑损伤中的研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(11): 1133-1135.

[6] LI R, ZHU S. NLRP6 inflammasome [J]. MOL ASPECTS MED, 2020, 76(2): 100859-100867.

[7] NIE H, HU Y, GUO W, et al. MiR-331-3p inhibits inflammatory response after intracerebral hemorrhage by directly targeting NLRP6 [J]. BioMed Research International, 2020, 2020(6): 1-13.

[8] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》(五) [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(3): 260-260.

[9] 龚浩, 郑波, 何俊, 等. 急性脑出血病人血清 TNF- α 、TGF- β 1、ICAM-1 水平与神经功能损伤及预后的相关性 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(13): 2264-2267.

[10] 王丽琴, 安娜, 田超, 等. 活血化瘀法治疗脑出血作用机制实验研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 220-226.

[11] 向成明, 周桂银, 侯小红, 等. microRNAs 对脑出血神经炎症损伤作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(13): 90-92, 96.

[12] 朱金源, 白吉佳, 张小亚. lncRNASNHG14/miR-331-3p/CCR1 轴在急性肺损伤中的作用机制研究 [J/CD]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2020, 20(97): 248-249.

[13] MENG C, ZHANG J, ZHANG L, et al. Effects of NLRP6 in cerebral Ischemia/Reperfusion (I/R) injury in rats [J]. J Mol Neurosci, 2019, 69(3): 411-418.

[14] XIAO H, CHEN H, JIANG R, et al. NLRP6 contributes to inflammation and brain injury following intracerebral haemorrhage by activating autophagy [J]. J Mol Med, 2020, 98(9), 1319-1331.

[15] GITAÍ DLG, DOS SANTOS YDR, UPADHYA R, et al. Extracellular vesicles in the forebrain display reduced miR-346 and miR-331-3p in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(9): 1674-1687.

(收稿日期: 2022-03-12 修回日期: 2022-07-28)