

## ·临床研究·

血清Hcy、NSE、miR-146a  
在脑梗死继发癫痫患者中的表达及其临床意义

韩慧慧,赵伟丽,芦军

## 作者单位

赤峰学院附属医院神  
经内科

内蒙古 赤峰 024000

## 基金项目

内蒙古自治区自然科  
学基金(No. 2019MS  
08185);赤峰学院青年科研基  
金(No. cfxyqn20214  
0)

## 收稿日期

2021-12-21

## 通讯作者

韩慧慧

Hanh2021@

163.com

**摘要 目的:**观察血清同型半胱氨酸(Hcy)、神经元烯醇化酶(NSE)、微小核糖核酸-146a(miR-146a)与脑梗死继发癫痫的关系。**方法:**纳入脑梗死继发癫痫患者90例为继发癫痫组,纳入同时期内收治的脑梗死未继发癫痫患者90例为无继发癫痫组,记录并对比2组患者的临床资料及血清Hcy、NSE、miR-146a水平,并分析其与脑梗死继发性癫痫的关系。**结果:**与无继发癫痫组相比,继发癫痫组的血清Hcy、NSE水平较高,血清miR-146a表达较低( $P<0.05$ )。多元Logistic回归分析显示,血清Hcy、NSE、miR-146a与脑梗死患者继发癫痫密切相关,其中血清Hcy、NSE水平增加,miR-146a表达降低可能是影响脑梗死患者继发癫痫的风险因子( $OR>1, P<0.05$ )。ROC曲线图显示,入院时血清Hcy、NSE、miR-146a水平单独及联合预测脑梗死患者继发癫痫的AUC分别为0.915、0.913、0.928、0.954,当三者的cut-off值分别取21.267( $\mu\text{mol/L}$ )、18.573( $\mu\text{g/L}$ )、0.780时,可获得最佳预测价值。**结论:**脑梗死患者入院时血清Hcy、NSE、miR-146a水平与患者是否继发癫痫可能有一定的关系。

**关键词** 脑梗死;癫痫;同型半胱氨酸;神经元特异性烯醇化酶;微小核糖核酸

**中图分类号** R741;R741.02;R741.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210688

**本文引用格式:**韩慧慧,赵伟丽,芦军.血清Hcy、NSE、miR-146a在脑梗死继发癫痫患者中的表达及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2022,17(8):482-483,495.

脑梗死是神经科常见多发病,溶栓是急性脑梗死的有效治疗方法<sup>[1]</sup>。但可能因为神经功能损伤的进展、溶栓治疗后的再灌注、神经系统受损激活机体免疫系统等原因,出现各种继发性症状,如癫痫,增加治疗难度和致残风险<sup>[2,3]</sup>。脑电图是诊断和评估癫痫的重要方法,但其在诊疗具有滞后性<sup>[4]</sup>。探寻可提前评估脑梗死患者继发癫痫风险的血清学指标具有重要意义。研究显示,血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)表达与神经元损伤密切程度相关。微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)可能在中枢神经系统异常病变、癫痫等疾病进展中具有重要作用,临床针对miRNA靶基因的癫痫治疗方案已部分取得阶段性成功<sup>[5-7]</sup>。由此本研究将重点观察脑梗死患者血清Hcy、NSE、miR-146a水平与脑梗死继发癫痫的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2017年3月至2020年5月期间收治的脑梗死继发癫痫患者90例纳入继发癫痫组,另选择同时期收治的未继发癫痫的脑梗死患者90例纳入无继发癫痫组。纳入标准:脑梗死诊断明确<sup>[8]</sup>,且经头部CT、MRI检查明确梗死部位、面积;首次发病;癫痫诊断符合《临床诊疗指南:癫痫病分册》<sup>[9]</sup>中癫痫诊断标准,且经脑电图检查确诊;均经静脉溶栓(阿替普酶或尿激酶)治疗,且溶栓有效;入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[10]</sup>评分 $>4$ 分;入院

时未合并严重并发症<sup>[11]</sup>;基线资料完善。排除标准:因脑部肿瘤、动脉炎、颅脑创伤等诱发的脑梗死;合并颅内感染;有家族癫痫遗传病史。剔除与脱落:研究期间合并其他危及生命的严重合并症;因个人原因等在研究期间主动要求退出研究。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 基线资料搜集** 通过搜集本院电子病历系统,查询并记录患者基线资料:年龄、性别、梗死部位(头部MRI)、梗死面积(头部MRI)、合并脑血管病危险因素等。

**1.2.2 血清学指标检测方法** 所有患者入院时抽取空腹静脉血5 mL,检测:①miR-146a:加入Trizol提取总RNA,通过逆转录试剂盒将总RNA逆转录为cDNA,使用实时定量PCR扩增,检测血清中miR-146a相对表达量。②Hcy、NSE:采用酶联免疫吸附法检测血清Hcy、NSE水平,试剂盒由中翰盛泰生物技术股份有限公司生产。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以百分数和例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验;Logistic回归分析血清Hcy、NSE、miR-146a水平与脑梗死患者继发癫痫的影响,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC); $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组基线资料及血清指标对比

①无继发癫痫组 90 例,男 50 例,女 40 例;年龄 58 ~ 78 岁,平均(67.45±2.43)岁;NIHSS 评分(17.05±1.91)分;合并高血压 25 例(27.78%),高血脂症 33 例(36.67%),糖尿病 23 例(25.56%);梗死面积 < 5 cm<sup>2</sup> 32 例(35.56%), ≥ 5 cm<sup>2</sup> 57 例(63.33%);梗死部位位于小脑 23 例(25.56%),基底节区 21 例(23.33%),脑干 13 例(14.44%),其他 33 例(36.67%);血清 Hcy (24.65 ± 3.51) μmol/L,血清 NSE (22.35 ± 4.21) μg/L,血清 miR-146a (1.98±0.52)。②继发癫痫组 90 例,男 48 例,女 42 例;年龄 58 ~ 76 岁,平均(67.23±2.35)岁;NIHSS 评分(16.85±1.85)分;合并高血压 23 例(25.56%),高血脂症 35 例(38.89%),糖尿病 21 例(23.33%);梗死面积 < 5 cm<sup>2</sup> 35 例(38.89%), ≥ 5 cm<sup>2</sup> 55 例(61.11%);梗死部位位于小脑 25 例(27.78%),基底节区 19 例(21.11%),脑干 12 例(13.33%),其他 34 例(37.78%);血清 Hcy (47.25 ± 5.26) μmol/L,血清 NSE (37.12 ± 3.57) μg/L,血清 miR-146a (0.89±0.18)。2 组基线资料对比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );与无继发癫痫组相比,继发癫痫组的血清 Hcy、NSE 表达显著较高,血清 miR-146a 表达显著较低,差异均有统计学意义(均  $P<0.01$ )。

### 2.2 血清指标与脑梗死患者继发癫痫的 Logistic 回归分析

将脑梗死患者入院时血清 Hcy、NSE、miR-146a 表达情况作为协变量,脑梗死患者继发癫痫情况作为因变量(1=发生,0=未发生),建立多元 Logistic 回归模型。结果显示,血清 Hcy、NSE、miR-146a 与脑梗死患者继发癫痫密切相关,其中血清 Hcy、NSE 水平升高,血清 miR-146a 表达降低可能是影响脑梗死患者继发癫痫的风险因子( $OR>1, P<0.05$ ),见表 1。

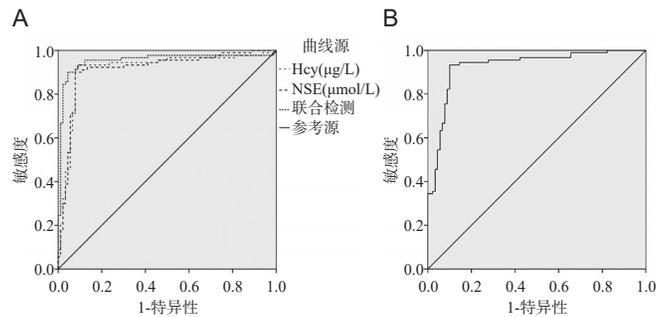
表 1 血清 Hcy、NSE、miR-146a 与脑梗死患者继发癫痫的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald
常量	-5.364	1.935	7.685
Hcy	0.149	0.034	18.835
NSE	0.189	0.053	12.798
miR-146a	4.425	0.556	63.330
因素	P	OR	95%CI
常量	0.006	0.005	/
Hcy	<0.001	1.161	1.085 ~ 1.242
NSE	<0.001	1.208	1.089 ~ 1.340
miR-146a	<0.001	83.512	28.083 ~ 248.345

### 2.3 血清 Hcy、NSE、miR-146a 预测脑梗死患者继发癫痫的价值分析

将脑梗死患者继发癫痫情况作为状态变量(1=发生,0=未发生),将入院时血清 Hcy、NSE、miR-146a 表达作为检验变量,绘制 ROC 曲线图,见图 1。结果显示,入院时血清 Hcy、NSE、miR-146a 水平单独及联合预测脑梗死患者继发癫痫的 AUC 分别为 0.915、0.913、0.928、0.954,均有一定预测价值,且当三者的 cut-off 值分别取 21.267 μmol/L、18.573 μg/L、0.780 时,可获得最

佳预测价值,三者联合检测 AUC 最高,见表 2。



注:(A)血清 Hcy 和 NSE;(B)血清 miR-146a

图 1 血清 Hcy、NSE 和 miR-146a 预测脑梗死患者继发癫痫的 ROC 曲线

表 2 血清 Hcy、NSE、miR-146a 预测脑梗死患者继发癫痫的价值分析

指标	AUC	标准误	cut-off 值	95%CI
Hcy	0.915	0.025	21.267 μmol/L	0.867-0.964
NSE	0.913	0.024	18.573 μg/L	0.866-0.960
miR-146a	0.928	0.020	0.780	0.888-0.969
联合	0.954	0.019	-	0.917-0.990
指标	P 值	特异性	敏感度	约登指数
Hcy	<0.01	0.978	0.989	0.967
NSE	<0.01	0.889	0.989	0.878
miR-146a	<0.01	0.822	0.989	0.811
联合	<0.01	0.978	0.989	0.778

## 3 讨论

研究发现,脑梗死患者继发癫痫的可能机制有:脑梗死患者的脑组织在短时间内被损伤,细胞膜内外离子交换障碍,神经元膜电位稳定性受损,静息电位状态被打破,神经元异常兴奋并同步放电,发生癫痫;脑梗死带来的应激反应造成激素分泌紊乱,神经系统放电异常,诱发癫痫<sup>[12,13]</sup>。

血清 NSE 在神经元、神经内分泌细胞内分布较多,其中脑内表达最高,周围神经含量最低,其次为脊髓,在其他中枢神经系统和非神经细胞内无表达<sup>[14]</sup>。当神经元受损后,细胞膜通透性增加,细胞变性、崩解,NSE 通过受损的血脑屏障渗入血液循环中,导致外周循环 NSE 水平升高<sup>[15,16]</sup>。Hcy 是甲硫氨酸代谢途径中间产物,属于神经兴奋性毒性因子,可影响体内脂类代谢,产生 Hcy 硫内脂;Hcy 还通过损伤脑血管内皮,导致内皮素-1 分泌增加,外周循环中的内皮素-1 穿过血脑屏障,与脑内海马及周围的内皮素-1 受体结合,加速神经元凋亡,刺激 N-甲基-D 天冬氨酸受体对神经元造成损伤,导致癫痫发生<sup>[17,18]</sup>。miRNAs 是存在于真核生物中一类非编码单链 RNA,通过特异性结合靶基因 mRNA 3' 非编码区,调节下游靶基因转录和表达,参与细胞增殖、凋亡。miR-146a 是由星形胶质细胞产生。当星形胶质细胞分泌大量的 miR-146a,会导致神经元数量减少;当血清 miR-146a 表达减少,细胞周期蛋白依赖性激酶活性增加,加速细胞增殖速度,血管内壁增粗、狭窄;另一方面,血清 miR-146a 水平下降,使得淋巴细胞、内皮细胞上相应的趋化因子受体被激

Sci Rep, 2019, 9: 14763.

- [3] Sosunov A, Olabarria M, Goldman J E. Alexander disease: an astrocytopathy that produces a leukodystrophy[J]. Brain Pathol, 2018, 28: 388-398.
- [4] Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis[J]. J Neurol. 2011, 258: 1998-2008.
- [5] M P, J W, H M, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease[J]. Neurology, 2011, 77: 1287-1294.
- [6] Li R, Johnson A B, Salomons G, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease[J]. Ann Neurol. 2005, 57: 310-326.
- [7] 徐洪波, 田茂强, 幸黔鲁, 等. 发作性瘫痪起病的亚历山大病1例报道并文献复习[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2017, 26: 263-268.
- [8] 张远凤, 周红杰, 刘雅贞, 等. 成人型亚历山大病(附1例报告及文献复习)[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27: 53-58.
- [9] van der Knaap M S, Naidu S, Breiter S N, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: 541-552.
- [10] van der Knaap M S, Salomons G S, Li R, et al. Unusual variants of

Alexander's disease[J]. Ann Neurol, 2005, 57: 327-338.

- [11] 陶毅, 刘韬, 赵明伦. 亚历山大病一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17: 381-382.
- [12] Sechi G, Ceccherini I, Bachetti T, et al. Ceftriaxone for Alexander's Disease: A Four-Year Follow-Up[J]. JIMD Rep, 2013, 9: 67-71.
- [13] Bachetti T, Di Zanni E, Balbi P, et al. In vitro treatments with ceftriaxone promote elimination of mutant glial fibrillary acidic protein and transcription down-regulation[J]. Exp Cell Res, 2010, 316: 2152-2165.
- [14] Robb JL, Hammad NA, Weightman Potter PG, et al. The metabolic response to inflammation in astrocytes is regulated by nuclear factor-kappa B signaling[J]. Glia, 2020, 68: 2246-2263.
- [15] Rothstein J D, Patel S, Regan M R, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression[J]. Nature, 2005, 433: 73-77.
- [16] Cho W, Brenner M, Peters N, et al. Drug screening to identify suppressors of GFAP expression[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19: 3169-3178.
- [17] Hagemann T L, Connor J X, Messing A. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and a white matter stress response[J]. J Neurosci, 2006, 26: 11162-11173.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第483页)

活,加速高凝状态、纤溶亢进,诱发并加重脑梗死<sup>[19,20]</sup>。本研究结果显示,与未发生癫痫的脑梗死患者相比,继发癫痫的脑梗死患者血清NSE、Hcy水平增高,血清miR-146a表达降低,推测血清NSE、Hcy、miR-146a水平与脑梗死患者继发癫痫密切相关。进一步Logistic回归分析发现,血清Hcy、NSE、miR-146a与脑梗死患者继发癫痫密切相关,其中血清Hcy、NSE水平增高,血清miR-146a表达降低可能是影响脑梗死患者继发癫痫的风险因子。ROC曲线图显示,入院时血清Hcy、NSE、miR-146a水平单独及联合预测脑梗死患者继发癫痫的AUC均>0.8,有一定预测价值。这提示,临床针对脑梗死患者诊疗时,可适时检测脑梗死患者的血清Hcy、NSE、miR-146a水平,对预测脑梗死患者是否继发癫痫可能有一定的意义。但本研究为单中心、小样本研究,且并未对血清Hcy、NSE、miR-146a三者之间的关系进行机制研究,后续将进一步完善相关研究。

### 参考文献

- [1] Oudeman EA, Greving JP, Hooghiemstra AM, et al. Nonfocal transient neurological attacks are related to cognitive impairment in patients with heart failure[J]. J Neurol, 2019, 266: 2035-2042.
- [2] Feng X, Liu C, Huang X. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures: A case report and literature review[J]. Medicine, 2017, 96: e9383.
- [3] 牛星. 74例老年急性脑梗死继发癫痫患者的脑电图临床特点分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19: 196-199.
- [4] 李尚霖, 王薇薇, 邓馨, 等. 中老年初发癫痫的临床和脑电图特点[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26: 439-442.
- [5] 刘英北, 吴娟娟, 李海燕, 等. 脑梗死继发癫痫患者Hcy、NSE水平变化及危险因素分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17: 46-49.
- [6] Yan W, Xu S, Pan S, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes[J]. J Cell Biochem, 2018, 119: 9685-9693.

- [7] 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: 831-834.
- [8] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715.
- [9] 李世焯, 吴立文. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [10] Dunning K. National Institutes of Health Stroke Scale[J]. Encyclopedia Clin Neuropsychol, 2011, 9: 1714-1715.
- [11] Dounya S, Mager YL, Oort FJ, et al. New York Heart Association class assessment by cardiologists and outpatients with congenital cardiac disease: a head-to-head comparison of three patient-based versions[J]. Cardiol Young, 2012, 22: 26-33.
- [12] 杜蓉, 徐碧芝. 脑梗死患者继发性癫痫发生情况及高危因素调查[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39: 100-103.
- [13] Al-Mufti F, Kamal N, Damodara N, et al. Updates in the Management of Cerebral Infarctions and Subarachnoid Hemorrhage Secondary to Intracranial Arterial Dissection: A Systematic Review[J]. World Neurosurg, 2019, 23: 51-58.
- [14] Shimy M, El-Raggal NM, El-Farrash RA, et al. Cerebral blood flow and serum neuron-specific enolase in early-onset neonatal sepsis[J]. Pediatr Res, 2018, 84: 261-266.
- [15] Mokhtari M, Hossein NA, Kouчек M, et al. Effect of Memantine on Serum Levels of Neuron Specific Enolase and on the Glasgow Coma Scale in Patients With Moderate Traumatic Brain Injury[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58: 42-47.
- [16] 郑守冰, 林振中, 叶小香. 血清VILIP-1, 尿酸, CRP, NSE水平与脑梗死患者预后的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17: 1332-1335.
- [17] Si J, Li XW, Wang Y, et al. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 5: 1028-1036.
- [18] Chi Y, Lu Z. Association between patency of the circle of Willis and diabetes mellitus in patients with cerebral ischaemic stroke[J]. J Int Med Res, 2017, 45: 723-732.
- [19] 恽鸿博, 滕晓鹏, 杨丽荣. 脑梗死继发癫痫患者血清miR-146a表达与脑电图严重程度及炎性因子水平的关系[J]. 河北医药, 2019, 41: 1478-1481.
- [20] 李艳华, 张冉冉, 夏瑞雪, 等. 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[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20: 4139-4142, 4176.