

血浆 miR-424, FGF2 水平与急性缺血性脑卒中患者血管介入术后出血转化的相关性分析

程安林 寿记新

【摘要】 目的 探讨血浆微小 RNA-424 (MicroRNA, miR-424)、成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast growth factor 2, FGF2) 水平与急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke, AIS) 患者血管介入术后出血转化 (Hemorrhagic transformation, HT) 的相关性。**方法** 选取 2018 年 12 月 - 2020 年 3 月本院收治的 AIS 患者 104 例为研究对象, 均行脑部血管机械取栓, 根据术后患者头颅计算机 X 线断层扫描 (Computed tomography, CT) 复查表现将其分为 HT 组 28 例, 非 HT 组 76 例, 收集患者一般资料及入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分, 采集患者术前及术后血浆样本, 利用荧光定量聚合酶链反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 技术检测血浆 miR-424, FGF2 mRNA 水平; Pearson 法分析 AIS 发生 HT 患者血浆 miR-424, FGF2 水平的相关性; 利用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者血管介入术后 HT 的危险因素; 利用受试者工作特征曲线 (Receiver operator characteristic curve, ROC) 评价血浆 miR-424, FGF2 水平对 AIS 患者血管介入术后 HT 的预测价值。**结果** HT 组入院时 NIHSS 评分高于非 HT 组 ($P < 0.05$)。与非 HT 组相比较, 术前 HT 组患者 miR-424 水平呈低表达 ($P < 0.05$), FGF2 mRNA 水平呈高表达 ($P < 0.05$); 与术前比较, 术后 HT 组和非 HT 组血浆 miR-424 水平均升高, 且 HT 组低于非 HT 组; FGF2 mRNA 水平均降低, 且 HT 组高于非 HT 组 (P 均 < 0.05)。HT 组血浆 miR-424 与 FGF2 水平呈负相关 ($r = -0.629, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 入院 NIHSS 评分高、miR-424 水平低、FGF2 水平高是 AIS 患者血管介入术后 HT 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 显示, 术前血浆 miR-424, FGF2 水平预测 AIS 患者发生 HT 的曲线下面积 (Area of the under curve, AUC) 分别为 0.796、0.820, 二者联合预测的 AUC 为 0.905, 敏感性和特异性分别为 71.43%、94.74%。**结论** 血管介入术后发生 HT 的 AIS 患者血浆 miR-424 水平低、FGF2 水平高, 对 AIS 患者术后 HT 有一定的预测价值, 有助于预后评估。

【关键词】 微小 RNA-424 成纤维细胞生长因子 2 急性缺血性脑卒中 出血转化 相关性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0153-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.004

The correlation between plasma miR-424 and FGF2 levels and hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke after vascular intervention Chen Anlin*, Shou Jixin. * Department of Neurosurgery, Jiyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiyuan Henan 459000

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between plasma microRNA-424 (miR-424), fibroblast growth factor 2 (FGF2) levels, and hemorrhagic transformation (HT) after vascular intervention in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From December 2018 to March 2020, we enrolled 104 patients with AIS who underwent mechanical thrombectomy. The patients were divided into HT group ($n = 28$) and non HT group ($n = 76$) according to CT examination after operation. The general information and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission were collected. Plasma samples were collected before and after operation. The levels of miR-424 and FGF2 mRNA in plasma were detected by fluorescence quantitative PCR. Pearson method was used to analyze the correlation between plasma miR-424 and FGF2 levels in patients with HT. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of HT in AIS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of plasma miR-424 and FGF2 levels for HT in patients with AIS after vascular intervention. **Results** In the HT group, the NIHSS score at admission was higher than that of the non-HT group ($P < 0.05$). Before operation, the

expression of miR-424 was lower, while the expression of FGF2 was higher in the HT group than those in the non-HT group ($P < 0.05$). Compared with those before operation, the plasma miR-424 in HT group and non-HT group after operation were increased, and that in the HT group was lower than that in the non-HT group. The FGF2 mRNA after operation was increased than before operation, and that in the HT group was higher than that in the non-HT group ($P < 0.05$). Plasma miR-424 and FGF2 were negatively correlated with each other in the HT group ($r = -0.629$, $P < 0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that high NIHSS score at admission, low miR-424 level, and high FGF2 level were independent risk factors for HT in AIS patients after the vascular intervention ($P < 0.05$). ROC results showed that the area under the curve (AUC) of preoperative plasma miR-424 and FGF2 in predicting HT in AIS patients was 0.796 and 0.820, respectively. The AUC predicted by the two methods was 0.905, and the sensitivity and specificity were 71.43% and 94.74%, respectively. **Conclusion** The plasma level of miR-424 in AIS patients with HT after vascular intervention is low, while the level of FGF2 is high. The predictive value for postoperative HT in AIS patients, and are helpful to evaluate the prognosis.

【Key words】 MicroRNA-424 Fibroblast growth factor 2 Acute ischemic stroke Hemorrhagic transformation Correlation

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)也称脑梗死,是由于脑动脉闭塞导致的脑组织梗死,常伴随神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞损伤,是一种发病率、致残致死率较高的疾病^[1]。尽管静脉溶栓具有较好的临床效果,但由于时间窗的限制使得只有少数患者疗效显著。随着临床技术水平进步和介入取栓材料发展,血管介入术可实现治疗时间窗长、血管快速再通,但相应地也会引起出血转化(Hemorrhagic transformation, HT)、血管穿孔、新发部位闭塞等并发症,给患者带来更大痛苦和负担^[2]。有研究发现,微小 RNA-424(miR-424)对急性脑梗死患者的脑组织缺血性损伤具有保护作用,其低表达可能与患者炎症水平升高、脂代谢紊乱有关^[3]。成纤维细胞生长因子 2(Fibroblast growth factor 2, FGF2)可促进内皮细胞游走和平滑肌细胞增殖,具有促进新血管生成、修复受损的内皮细胞的功能^[4],因此当机体发生缺血、缺氧、动脉粥样硬化时受损处 FGF2 mRNA 表达水平升高,可促进受损血管内皮细胞修复^[5]。因此,本研究旨在探讨血浆 miR-424、FGF2 水平与 AIS 患者血管介入术后 HT 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月 - 2020 年 3 月本院收治的 AIS 患者 104 例为研究对象,均行脑部血管机械取栓,根据术后患者头颅 CT 复查表现将其分为 HT 组 28 例,其中男 18 例,女 10 例,年龄 43~82 岁,平均年龄(65.32 ± 6.24)岁,合并高血压病史 10 例,冠

心病史 11 例,糖尿病史 9 例,心房颤动史 9 例;非 HT 组 76 例,其中男 42 例,女 34 例,年龄 42~79 岁,平均年龄(66.17 ± 5.38)岁,合并高血压病史 24 例,冠心病史 20 例,糖尿病史 24 例,心房颤动史 21 例。2 组患者年龄、性别、合并既往病史人数所占比例均无明显差异($P > 0.05$)。本研究入组患者及家属签订知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》^[7]中相关 AIS 诊断标准;②年龄 > 18 岁;③急性缺血性脑卒中,影像学检查证实为大血管闭塞;④均为首次治疗且出现症状 12 h 内就诊;⑤入院时 CT 检查排除颅内出血或蛛网膜下腔出血,发病 7~14 d 复查发现低密度区内高密度影判定为 HT。排除标准:①脑出血、短暂性脑缺血发作患者;②合并严重心、肝、肾功能不全者;③合并药物无法控制的高血压病者;④血糖 < 2.7 mmol/L 或 > 22.2 mmol/L;⑤合并精神障碍或检查禁忌症,无法完成检查者。

1.2 方法

1.2.1 观察内容

患者入院时收集并记录一般资料,包括年龄、性别、体质指数(Body mass index, BMI)、既往史(高血压病史、糖尿病史、冠心病史、心房颤动史)、吸烟史、饮酒史、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分。

1.2.2 血样采集与检测

收集患者手术前 1 d 清晨及术后次日清晨静脉血各 5 mL, 2000 r/min 离心 10 min 后取上层清液

于干净 EP 管, -70 ℃ 冷冻冰箱保存,待测。利用贝克曼库尔特 AU680 全自动生化分析仪检测血糖、血脂水平,包括总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。

1.2.3 血浆 miR-424, FGF2 mRNA 水平检测

利用荧光定量 PCR 技术检测血浆 miR-424, FGF2 mRNA 水平。首先利用 TRIzol 试剂(美国 Sigma)提取总 RNA,使用反转录试剂盒(美国 Thermo Scientific)将 RNA 反转录为 cDNA,采用 Hairpin-it™ miRNAs 定量 PCR 试剂盒(美国 Sigma)进行 PCR 扩增。检测方法均按照说明书步骤进行。miR-424 以 U6 为内参, FGF2 以 β -actin 为内参,引物序列由上海生工生物工程公司合成。miR-424 上游引物:5'-GGCTAGTCAGCAGCAATTCATGT-3',下游引物:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; U6 上游引物:3'-CTCGCTTCGGCAGCAC A-5',下游引物:3'-AACGGTTCACGAATTTGCGT-5'; FGF2 上游引物:5'-AAGAGCGACCCTGACATGAAG-3',下游引物:5'-CGTTTCAGTGCCACATACCAAG-3'; β -actin 上游引物:5'-CTCAGACA CCATGGGAAGGTGA-3',下游引物:5'-ATACTGCTTGTCGGAGTTTCAGTA-3'。循环参数:95 ℃ 孵育 30 s, 95 ℃ 5 s, 65 ℃ 30 s, 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-424, FGF2 mRNA 相对表达水平。

1.2.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据的录入和分析;计数资料以例(*n*)或率(%)表示,行卡方检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;Pearson 法分析 AIS 发生 HT 患者血浆 miR-424, FGF2 水平的相关性;利用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者血管介入术后 HT 的危险因素;利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血浆 miR-424, FGF2 水平对 AIS 患者血管介入术后 HT 的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料比较

HT 组和非 HT 组年龄、性别、BMI、高血压病

史、糖尿病史、冠心病史、心房颤动史、吸烟史、饮酒史人数所占比例、血糖、TC、TG、HDLC、LDLC 水平均无明显差异(*P* > 0.05), HT 组入院时 NIHSS 评分高于非 HT 组(*P* < 0.05)(表 1)。

表 1 2 组一般资料比较

项目	HT 组(<i>n</i> = 28)	非 HT(<i>n</i> = 76)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁)	65.32 ± 6.24	66.17 ± 5.38	0.684	0.495
性别(<i>n</i>)	18/10	42/34	0.682	0.409
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.64 ± 1.53	24.17 ± 1.32	1.542	0.126
高血压病史[<i>n</i> (%)]	10(35.71)	24(31.58)	0.159	0.690
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	9(32.14)	20(26.31)	0.345	0.557
冠心病病史[<i>n</i> (%)]	11(39.28)	24(31.58)	0.544	0.461
心房颤动史[<i>n</i> (%)]	9(32.14)	21(27.63)	0.203	0.652
吸烟史[<i>n</i> (%)]	8(28.57)	17(22.37)	0.431	0.511
饮酒史[<i>n</i> (%)]	6(21.43)	19(25.00)	0.143	0.705
入院时 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	12.58 ± 2.31	10.46 ± 2.19	4.315	<0.001
血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	11.67 ± 3.14	10.96 ± 2.84	1.099	0.274
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.78 ± 0.68	4.01 ± 0.71	1.482	0.142
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.75 ± 0.43	1.62 ± 0.36	1.548	0.125
HDLC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.49 ± 0.56	1.53 ± 0.62	0.299	0.765
LDLC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.61 ± 0.49	2.57 ± 0.53	0.348	0.728

2.2 HT 组和非 HT 组血浆 miR-424, FGF2 mRNA 水平比较

与非 HT 组比较,术前 HT 组患者 miR-424 水平呈低表达(*P* < 0.05), FGF2 mRNA 水平呈高表达(*P* < 0.05);与术前比较,术后 HT 组和非 HT 组血浆 miR-424 水平均升高,且 HT 组低于非 HT 组;与术前比较,术后 HT 组和非 HT 组 FGF2 mRNA 水平均降低,且 HT 组高于非 HT 组(*P* 均 < 0.05)(表 2)。

表 2 HT 组和非 HT 组血浆 miR-424, FGF2 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-424		FGF2 mRNA	
		术前	术后	术前	术后
HT 组	28	0.62 ± 0.14 [△]	0.78 ± 0.13*	0.76 ± 0.23 [△]	0.52 ± 0.10*
非 HT 组	76	0.86 ± 0.21	0.97 ± 0.17*	0.54 ± 0.16	0.39 ± 0.11*

注:与同组术前比较,* *P* < 0.05;与非 HT 组比较,[△] *P* < 0.05

2.3 HT 组患者血浆 miR-424 与 GF2 水平的相关性分析

HT 组患者血浆 miR-424 与 FGF2 水平呈负相关(*r* = -0.629, *P* < 0.05)(图 1)。经 miRTarBase 数据库检索,miR-424 与 FGF2 可能存在靶向关系(图 2)。

2.4 影响 AIS 患者血管介入术后 HT 的多因素分析

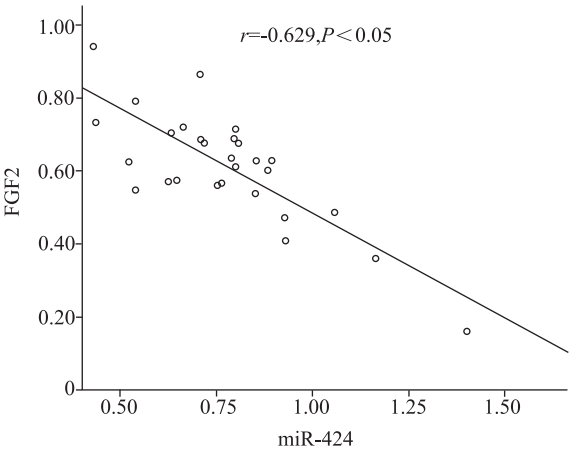


图 1 HT 组患者血浆 miR-424 与 FGF2 水平的相关性分析

1	miRNA 3' aaGUUUUUGUACUUAACGACGAC 5' Target 5' ttTAAATAT--TTTGCTGCTa 3'	5587-5606	164.00	-14.00
2	miRNA 3' aaguuUUGUA--CUU--A-ACGACGAC 5' Target 5' actgtAATATTAGAAATTATGCTGCTa 3'	5047-5073	153.00	-9.60
3	miRNA 3' aaGUUUUUGUACUUA-----ACGACGAC 5' Target 5' aaCAGATAGAGAATCTTACAGATGCTGCTa 3'	5617-5647	150.00	-9.90

图 2 miRanda 预测 miR-424 与 FGF2 的靶相互作用

以 AIS 患者血管介入术后是否发生 HT 为因变量,以入院 NIHSS 评分、miR-424、FGF2 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析显示,入院 NIHSS 评分高、miR-424 水平低、FGF2 水平高是 AIS 患者血管介入术后 HT 的独立危险因素($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 AIS 患者血管介入术后 HT 的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95CI
NIHSS 评分	0.702	0.253	7.690	0.006	2.017	1.228~3.312
miR-424	0.521	0.162	10.326	0.001	1.683	1.225~2.312
FGF2	0.665	0.204	10.651	0.001	1.946	1.305~2.903

2.5 术前血浆 miR-424、FGF2 水平对 AIS 患者血管介入术后 HT 的预测价值

ROC 显示,术前血浆 miR-424、FGF2 水平预测 AIS 患者发生 HT 的曲线下面积(Area of the under curve, AUC)分别为 0.796(95%CI = 0.705~0.868)、0.820(95%CI = 0.733~0.888),对应的灵敏度分别为 82.14%、67.86%,特异度分别为 72.37%、90.79%;当 miR-424 水平 ≤ 0.720 ,FGF2 > 0.744 时发生 HT 的概率增高。二者联合预测的 AUC 为 0.905(95%CI = 0.831~0.943),敏感性和特异性分别为 71.43%、94.74%(图 3、表 4)。

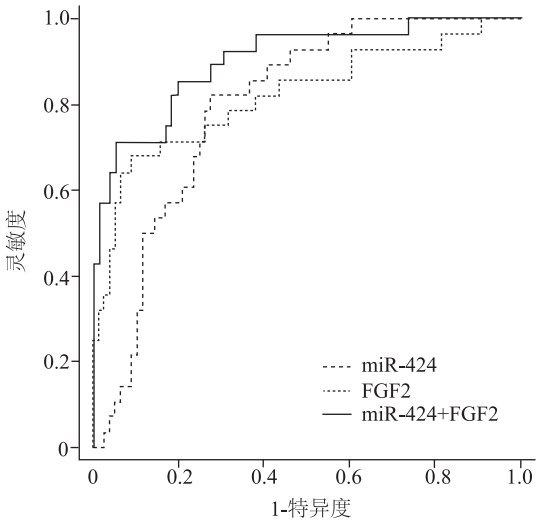


图 3 血浆 miR-424、FGF2 水平预测 AIS 患者血管介入术后 HT 的 ROC

表 4 血浆 miR-424、FGF2 水平对 AIS 患者血管介入术后 HT 的预测价值

指标	截断值	AUC	灵敏度	特异度	约登指数	Z	95%CI
miR-424	0.720	0.796	82.14	72.37	0.545	6.689	0.705~0.868
FGF2	0.744	0.820	67.86	90.79	0.586	6.046	0.733~0.888
联合检测	-	0.905	71.43	94.74	0.662	11.712	0.831~0.943

3 讨论

近年来,随着社会老龄化现象加剧及居民生活方式转变,AIS 发病率呈逐年上升趋势,且呈年轻化,给社会公共卫生带来沉重负担。AIS 治疗的目的在于疏通闭塞血管,血管介入术是临床上实现早期血管再通的方法之一^[6],而术后发生 HT 的原因可能与取栓支架机械性损伤、缺血再灌注损伤、促炎因子对血脑屏障的破坏等有关^[7]。因此,寻找便捷有效地预测 AIS 患者血管介入术后发生 HT 的生物指标对患者早期治疗干预及预后评估具有重要临床意义。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类由 18~25 个核苷酸组成的非编码单链小 RNA 分子,由内源基因编码,参与细胞增殖、分化、凋亡等多个生理过程,尤其在心脑血管疾病方面起重要调控作用^[8]。最近有国内学者研究发现,在急性脑梗死患者血清中 miR-424 水平降低,其水平变化可反映患者病情严重程度,且与预后不良有关^[9]。本研究结果显示,术前 HT 组血浆 miR-424 水平明显低于非 HT 组,与上述结果一致^[9],经手术机械取栓后 HT 组 miR-424 水平有所上升,但仍低于非 HT 组,提示血浆 miR-424 水平降低可能与 AIS 患者血管介入术后 HT 有关,具体作用机制尚不明了。Zhang

等^[10]研究发现,与健康对照组比较,急性脑梗死患者血清 miR-424 呈低表达水平,与促炎因子白介素-6、白介素-4、肿瘤坏死因子- α 水平呈负相关,表明低水平 miR-424 可能预测急性脑梗死患者预后不良,且可能与炎症反应有关。最近一项动物实验发现,在老年小鼠脑缺血再灌注损伤时星形胶质细胞中 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1 in astrocytes, DNMT1)表达上调,磷酸化信号传感器和转录激活因子 3(Activator of transcription 3, STAT3)水平随胶质纤维酸性蛋白水平升高而升高,miR-424 可通过 DNMT1 信号通路增强组蛋白 3 赖氨酸 27 三甲基化表达,防止老年小鼠脑缺血再灌注后星形胶质细胞增生^[11]。推测血浆 miR-424 水平降低可能导致其对下游基因表达的调控作用减弱,影响机体炎症因子及星形胶质细胞活化,可能影响 AIS 患者术后 HT 情况。

FGF2 是成纤维细胞生长因子家族的一员,由于其等电点为 9.6,属于碱性 pH 范围,因此 FGF2 也称为碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)^[12]。有研究发现,FGF2 是一种广谱有丝分裂原(mitogen),主要在人内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞中合成分泌,有效促进间充质细胞、神经细胞、内皮细胞增殖分裂,有利于新生血管形成^[13]。当血管内皮细胞完整时 FGF2 对平滑肌细胞无影响;一旦出现缺血、缺氧、机械损伤时细胞完整性被破坏,FGF2 大量释放入外循环中,促进血管内皮细胞增殖,修复受损血管组织^[14-15]。本研究结果显示,术前 HT 组血浆 FGF2 水平明显高于非 HT 组,经手术机械取栓后 HT 组 FGF2 水平有所下降,但仍高于非 HT 组,推测 FGF2 可能参与 AIS 患者血管再生过程。最近研究发现,bFGF 表达水平升高可改善脑缺血性大鼠神经功能恢复,降低脑梗死面积,并可增加血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、微囊蛋白-1(caveolin-1)及其受体 2 表达,表明 bFGF 可能通过调节缺血区域 caveolin-1/VEGF 通路来影响脑卒中恢复^[5]。本研究发现,血浆 miR-424 与 FGF2 水平呈负相关,且 miRanda 数据库预测二者间可能存在靶向关系,推测 miR-424 可能通过调控 FGF2 表达来参与 AIS 患者血管介入术后 HT 发生发展过程。进一步多因素分析显示,miR-424 水平低、FGF2 水平高是 AIS 患者血管介入术后 HT 的独立危险因素。另外,ROC 显示血浆 miR-424、FGF2 水平对 AIS 患者血管介入术后发生 HT 均有一定的预

测价值,联合预测价值更高,表明血浆 miR-424、FGF2 水平可能是预测 AIS 患者血管介入术后 HT 的潜在生物学指标,为早期评估 HT 发生提供参考。

综上所述,血管介入术后发生 HT 的 AIS 患者血浆 miR-424 水平低、FGF2 水平高,对 AIS 患者术后 HT 有一定的预测价值,有助于预后评估,但具体作用机制有待更大样本量、多中心的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Powers WJ. Acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 252-260.
- [2] Hasan TF, Todnem N, Gopal N, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(10): 112.
- [3] 郜乐乐,常永超,程丽姐,等. 急性脑梗死患者血清循环 miR-424 表达变化及其与炎症反应、脂代谢的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(43): 59-62.
- [4] Lee JG, Jung E, Heur M. Fibroblast growth factor 2 induces proliferation and fibrosis via SNAIL-mediated activation of CDK2 and ZEB1 in corneal endothelium[J]. J Biol Chem, 2018, 293(10): 3758-3769.
- [5] Pang Q, Zhang HM, Chen ZZ, et al. Role of caveolin-1/vascular endothelial growth factor pathway in basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis and neurogenesis after treadmill training following focal cerebral ischemia in rats[J]. Brain Res, 2017, 1663(1): 9-19.
- [6] Wilson MP, Murad MH, Krings T, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke - intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10(8): 721-728.
- [7] Gauberti M, Lapergue B, Martinez De Lizarrondo S, et al. Ischemia-Reperfusion injury after endovascular thrombectomy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3071-3074.
- [8] Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, et al. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction[J]. J Biol Chem, 2019, 294(31): 11665-11674.
- [9] 邹瑜,钟纯正,王御林,等. 急性脑梗死患者血清 miR-29 b 和 miR-424 表达水平及与预后的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(19): 2910-2913.
- [10] Zhang YZ, Wang J, Xu F. Circulating miR-29b and miR-424 as prognostic markers in patients with acute cerebral infarction[J]. Clin Lab, 2017, 63(10): 1667-1674.
- [11] Zhao H, Li GW, Wang RL, et al. MiR-424 prevents astroglial cell death after cerebral ischemia/reperfusion in elderly mice by enhancing repressive H3K27me3 via NFIA/DNMT1 signaling[J]. FEBS J, 2019, 286(24): 4926-4936.
- [12] Shi J, Fan C, Zhuang Y, et al. Heparan sulfate proteoglycan promotes fibroblast growth factor-2 function for ischemic heart repair[J]. Biomater Sci, 2019, 7(12): 5438-5450.
- [13] Khan S, Villalobos MA, Choron RL, et al. Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor play a critical role in endothelialization from human adipose-derived stem cells[J]. J Vasc Surg, 2017, 65(5): 1483-1492.
- [14] Gurung HR, Carr MM, Bryant K, et al. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(1): 172-185.
- [15] Wan J, Wan HF, Yang RB, et al. Protective effect of Danhong Injection combined with Naioxintong Capsule on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 211(1): 348-357.

(2020-09-11 收稿)