

血管性痴呆患者血清长链非编码 RNA 核富集转录体 1、微小 RNA-15a 与病情及预后的关系

曹娜, 赵晓玲, 辜蕊, 刘艳

西南交通大学附属医院(成都市第三人民医院)神经内科, 四川 成都 610031

【摘要】 目的 探究血管性痴呆(VD)患者血清长链非编码 RNA 核富集转录体 1(lncRNA NEAT1)、微小 RNA-15a(miR-15a)表达与病情严重程度及出院 6 个月后预后的关系。**方法** 选取我院 2021 年 6 月至 2023 年 12 月收治的 106 例 VD 患者(VD 组),入院后即刻用简易精神状态量表(MMSE)评分评估 VD 病情严重程度,将 VD 患者分成 VD 轻度组 31 例(MMSE 评分 ≥ 21 分)、VD 中度组 41 例($9 < \text{MMSE 评分} < 21$ 分)、VD 重度组 34 例(MMSE 评分 ≤ 9 分)。同时选择同期体检健康者 106 例(对照组)。收集受试者临床资料,荧光定量 PCR 法测定血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平。VD 患者出院 6 个月后,用日常生活能力量表(ADL)评分评估预后,分成 VD 预后良好组 73 例(ADL 评分 >40 分)、VD 预后不良组 33 例(ADL 评分 ≤ 40 分)。比较对照组和 VD 组、不同预后 VD 患者临床资料及血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平;比较血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 和入院后即刻 MMSE 评分在不同病情严重程度 VD 患者中的差异;分析影响 VD 患者出院 6 个月后预后不良的因素,VD 患者血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 与 MMSE、ADL 评分的相关性,血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 对 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的预测效能。**结果** 与对照组比较,VD 组高血压史、糖尿病史、高脂血症史比例、血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高,入院后即刻 MMSE 评分、ADL 评分、血清 miR-15a 表达水平降低($P < 0.05$)。与 VD 轻度组比较,VD 中度组和 VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高,miR-15a 表达水平和入院后即刻 MMSE 评分降低($P < 0.05$);与 VD 中度组比较,VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高,miR-15a 表达水平和入院后即刻 MMSE 评分降低($P < 0.05$)。与 VD 预后良好组比较,VD 预后不良组入院后即刻 MMSE 评分、ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分、血清 miR-15a 表达水平降低,血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高($P < 0.05$)。入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分、miR-15a 是 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的保护因素,lncRNA NEAT1 是危险因素($P < 0.05$)。VD 患者血清 lncRNA NEAT1 与 miR-15a、入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分均呈负相关,miR-15a 与入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分均呈正相关($P < 0.05$)。相较于血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 各自单独预测 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的 AUC(0.892, 0.845),lncRNA NEAT1 和 miR-15a 两者联合预测的 AUC(0.970)更高($P < 0.05$)。**结论** VD 患者血清 lncRNA NEAT1 呈高表达,miR-15a 呈低表达,随着 VD 病情的加重,二者变化更为明显;两者联合对 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良有较高预测效能。

【关键词】 血管性痴呆;长链非编码 RNA 核富集转录体 1;微小 RNA-15a;病情严重程度;出院 6 个月;预后

【中图分类号】 R749.13

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0152-07

Relationship between the serum long noncoding RNA nuclear enriched transcript 1 and microRNA-15a and the disease severity and prognosis in patients with vascular dementia CAO Na, ZHAO Xiao-ling, GU Rui, LIU Yan *Department of Neurology, Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University(Chengdu Third People's Hospital), Chengdu 610031, China*

【Corresponding author】 LIU Yan

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the expression of serum long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 (lncRNA NEAT) and microRNA-15a (miR-15a) in patients with vascular dementia (VD) and the severity of the disease and the prognosis after 6 months of discharge. **Methods** A total of 106 patients with VD (VD group) admitted to our hospital from June 2021 to December 2023 were selected. The severity of VD condition was assessed immediately after admission using the Mini-mental State Examination (MMSE) score. The VD patients were divided into a VD mild group (MMSE score ≥ 21 points, $n = 31$), a VD moderate group ($9 < \text{MMSE score} < 21$ points, $n = 41$), and a VD severe group (MMSE score ≤ 9 points, $n = 34$). Another 106 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as a control group. Clinical data of the subjects were collected. Fluorescence quantitative PCR was used to determine serum lncRNA NEAT1 and miR-15a expression levels. The prognosis of VD patients was evaluated by using Activity of Daily Living Scale (ADL) score after 6 months of discharge. The patients were further divided into a VD prognosis good group (ADL score > 40 , $n = 73$) and a VD prognosis poor group (ADL score ≤ 40 , $n = 33$). The clinical data and the expression levels of serum lncRNA NEAT1 and miR-15a between control group and VD group, and among VD patients with different prognosis were compared. The differences of serum lncRNA NEAT1, miR-15a and MMSE scores immediately after admission in VD patients with different disease severity were also compared. The factors affecting the poor prognosis of VD patients after 6 months of discharge, the correlation between serum lncRNA NEAT1, miR-15a and MMSE, ADL scores in VD patients were analyzed. The predictive efficacy of serum lncRNA NEAT1 and miR-15a for the poor prognosis of VD patients after 6 months of discharge were also analyzed. **Results** Compared with the control group, the proportion of patients with history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and serum lncRNA NEAT1 expression levels in the VD group were significantly increased while the MMSE score, ADL score immediately after admission and serum miR-15a expression levels were significantly de-

creased ($P<0.05$). Compared with the VD mild group, the expression level of serum lncRNA NEAT1 in the VD moderate group and the VD severe group were significantly increased while the expression level of miR-15a and MMSE score immediately after admission were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the VD moderate group, the expression level of serum lncRNA NEAT1 in the VD severe group was significantly increased while the expression level of miR-15a and MMSE score immediately after admission were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the VD prognosis good group, the MMSE score, ADL score immediately after admission, ADL score after 6 months of discharge and serum miR-15a expression level were significantly decreased in the VD prognosis poor group, while serum lncRNA NEAT1 expression level was significantly increased ($P<0.05$). MMSE score immediately after admission, ADL score immediately after admission, ADL score after 6 months of discharge and miR-15a were protective factors for poor prognosis of VD patients after 6 months of discharge, and lncRNA NEAT1 was a risk factor ($P<0.05$). Serum lncRNA NEAT1 in patients with VD was negatively correlated with miR-15a, MMSE score immediately after admission, ADL score immediately after admission, and ADL score after 6 months of discharge, and miR-15a was positively correlated with MMSE score immediately at admission, ADL score immediately at admission and ADL score after 6 months of discharge ($P<0.05$). Compared with the AUCs of serum lncRNA NEAT1 and miR-15a alone for predicting poor prognosis of VD patients after 6 months of discharge (0.892 and 0.845), the AUC of the combined prediction of lncRNA NEAT1 and miR-15a (0.970) was higher ($P<0.05$). **Conclusions** The serum lncRNA NEAT1 is highly expressed and miR-15a is lowly expressed in VD patients. The changes of both factors become more pronounced with the aggravation of VD disease. The combination of the two has a high predictive power for poor prognosis in VD patients after 6 months of discharge.

【Key words】 Vascular dementia; Long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1; MicroRNA-15a; Severity of illness; After 6 months of discharge; Prognosis

血管性痴呆(VD)是一类脑梗塞、白质病变、髓鞘丧失等为主要病理表现的退行性疾病,是导致神经细胞死亡和突触崩解的重要因素,而神经炎症反应、自噬和凋亡是血管内皮及神经元损害的关键,严重危害人类健康^[1,2]。目前,临床上VD的早期预防和疗效较好,如能及时发现并进行针对性的干预,对于提高VD患者的认知水平、神经功能和预后具有重要意义^[3]。在中枢神经系统疾病中,许多非编码RNA表现出对血脑屏障的调节功能,其中长链非编码RNA(lncRNA)是重要的调节RNA分子,参与正常发育和各种疾病中几乎所有的细胞过程^[4,5]。研究表明,lncRNA核富集转录体1(lncRNA NEAT1)在淀粉样蛋白诱导的阿尔兹海默症大鼠模型中,其表达显著上调,可加剧神经元的损伤,从而促进阿尔兹海默症的发展^[6]。另有研究表明,微小RNA-15a(miR-15a)的基因缺失可损害神经功能,并增加VD后的脑白质和灰质损伤^[7]。但lncRNA NEAT1、miR-15a是否与VD患者病情程度及预后有关尚不清楚。本研究检测lncRNA NEAT1、miR-15a在VD患者血清中的表达情况,分析二者与VD患者病情严重程度及预后的关系,为改善VD患者预后提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西南交通大学附属医院2021年6月至2023年12月收治的106例VD患者(VD组),男48例,女58例,年龄50~76岁[(65.23±5.36)岁],体质量指数(BMI)18.03~24.98 kg/m²

[(20.48±2.35) kg/m²]。入院后即刻用简易精神状态量表(MMSE)评分^[8](总分30分)评估VD病情严重程度,将VD患者分成:VD轻度组31例(MMSE评分≥21分)、VD中度组41例(9分<MMSE评分<21分)、VD重度组34例(MMSE评分≤9分)^[9]。纳入标准:①符合VD诊断标准^[10];②近期无感染性疾病及激素类药物治疗史;③临床资料完整者;④患者均是初次确诊;⑤出院后6个月愿意接受门诊复查者。排除标准:①合并有自身免疫性疾病者;②合并严重抑郁症、精神疾病史;③存在恶性肿瘤者;④合并凝血功能障碍及脏器功能不全者;⑤患有其他脑血管疾病或认知障碍者。选择同期体检健康者106例(对照组),男52例,女54例,年龄49~74岁[(64.89±5.14)岁],BMI为18.01~23.76 kg/m²[(20.51±2.42) kg/m²],体检健康者神经功能及认知功能均正常[MMSE和日常生活能力量表(ADL)评分^[11]均正常]。另收集受试者受教育年限、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、饮酒史、吸烟史、入院后即刻MMSE评分、ADL评分等临床资料。本研究经本院伦理委员会审核通过,批准编号:2021-29(临床);受试者均签署知情同意书。

1.2 荧光定量PCR法测定血清lncRNA NEAT1和miR-15a表达水平 VD组于入院后次日清晨,对照组于体检当日采集空腹静脉血5 ml,在4℃下于3700 r/min离心13 min,收集上清液,按照Trizol试剂盒(批号GMS12279,深圳子科生物科技公司)的说明提取血清总RNA,并使用超微量紫外可见分光光度计(型号Tnano-800F,上海科器仪器设备有限公司)测定其含量和纯度,再进一步用逆转录试剂盒(批号GDK17254,深圳子科生物科技公司)合成cDNA。然后用荧光定量PCR仪(型号FQD-

【基金项目】四川省卫生健康委员会科研课题(编号:19PJ169);成都市科技项目(编号:2019-YF09-00120-SN)

【通讯作者】刘 艳

96A,济南禾普仪器公司)检测 lncRNA NEAT1(内参 GAPDH)、miR-15a(内参 U6)的表达水平。反应条件:①95℃预变性 15 s,96℃变性 27 s;②61℃退火 19 s;③72℃延长 22 s;为了降低试验的误差,每个样品均重复 42 次。34 μl 反应体系:15 μl 的 PCR

试剂,上下游引物各 1.5 μl,cDNA(40 ng/μl)5 μl,添加 ddH₂O 至 34 μl。由北京嘉美组诺生物公司进行引物合成,引物序列见表 1。用 2^{-ΔΔct} 计算 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 相对表达量。

表 1 引物序列

基因	上游引物 5'--3'	下游引物 5'--3'
lncRNA NEAT1	CTTCCTCCCTTTAACTTATGCATTTCAC	AGCTTCCTCCACCATTACCAACAATTA
GAPDH	TATGATGATATCAAGAGGCTAGT	CGTATCCAAACTCATTGTGCATAC
miR-15a	TAGCAGCACATAATGGTTTGTG	GCCTCTAACATTGAGACAGC
U6	GGCTACAGCAACAGGGTG	TTGGTTGAGCACAGGGT

1.3 出院 6 个月后预后评估 VD 患者出院 6 个月后进行门诊复查,用 ADL 评分(总分 100 分)评估预后,分成:VD 预后良好组 73 例(ADL 评分>40 分)、VD 预后不良组 33 例(ADL 评分≤40 分)^[12]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据,计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布,以均数±标准差表示,两组间比较行 *t* 检验,用单因素方差分析进行多组间比较,进一步两两比较行 LSD-*t* 检验;多因素 Logistic 回归分析影响 VD 患者出院 6 个月后预后不良的因素;Pearson 法进行 VD 患者血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 与 MMSE、ADL 评分的相关性分析;血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 对 VD 患者出院 6

个月后发生预后不良的预测效能用受试者工作特征(ROC)曲线进行评价,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 VD 组临床资料及血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平比较 与对照组比较,VD 组性别、年龄、BMI、受教育年限、饮酒史、吸烟史比例差异无统计学意义(*P*>0.05);高血压史、糖尿病史、高脂血症史比例、血清 lncRNA NEAT1 表达水平显著升高,入院后即刻 MMSE 评分、ADL 评分、血清 miR-15a 表达水平显著降低(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 对照组和 VD 组临床资料及血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平比较

项目	对照组(<i>n</i> =106)	VD 组(<i>n</i> =106)	统计量	<i>P</i>
性别(男/女)	52/54	48/58	$\chi^2=0.303$	0.582
年龄(岁)	64.89±5.14	65.23±5.36	<i>t</i> =0.471	0.638
BMI(kg/m ²)	20.51±2.42	20.48±2.35	<i>t</i> =0.092	0.927
受教育年限(年)	8.59±1.61	8.43±1.55	<i>t</i> =0.737	0.462
高血压史[<i>n</i> (%)]	28(26.42)	61(57.55)	$\chi^2=21.090$	<0.001
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	11(10.38)	24(22.64)	$\chi^2=5.783$	0.016
高脂血症史[<i>n</i> (%)]	14(13.21)	38(35.85)	$\chi^2=14.677$	<0.001
饮酒史[<i>n</i> (%)]	37(34.91)	43(40.57)	$\chi^2=0.723$	0.395
吸烟史[<i>n</i> (%)]	29(27.36)	41(38.68)	$\chi^2=3.071$	0.080
入院后即刻 MMSE 评分(分)	28.56±1.02	14.34±1.99	<i>t</i> =65.471	<0.001
入院后即刻 ADL 评分(分)	100.00±0.00	41.83±5.37	<i>t</i> =111.526	<0.001
lncRNA NEAT1	1.00±0.06	2.94±0.41	<i>t</i> =48.202	<0.001
miR-15a	1.00±0.02	0.72±0.13	<i>t</i> =21.917	<0.001

2.2 血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 和入院后即刻 MMSE 评分在不同病情严重程度 VD 患者中的差异比较 与 VD 轻度组比较,VD 中度组和 VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高(*t*=12.836、20.547,*P*<0.001),miR-15a 表达水平和入院后即刻 MMSE 评分显著降低(*t*=3.816、7.727;15.026、

56.460,*P*<0.001);与 VD 中度组比较,VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平升高(*t*=8.940,*P*<0.001),miR-15a 表达水平和入院后即刻 MMSE 评分降低(*t*=3.876、13.874,*P*<0.001)。见表 3。

2.3 不同预后 VD 患者临床资料及血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平比较 与 VD 预后良

好组比较,VD 预后不良组性别、年龄、BMI、受教育年限、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、饮酒史、吸烟史比例差异无统计学意义($P>0.05$);入院后即刻

MMSE 评分、ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分、血清 miR-15a 表达水平显著降低,血清 lncRNA NEAT1 表达水平显著升高($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 和入院后即刻 MMSE 评分在不同病情严重程度 VD 患者中的差异比较

组别	例数	lncRNA NEAT1	miR-15a	入院后即刻 MMSE 评分(分)
VD 轻度组	31	1.82±0.29	0.84±0.09	23.49±1.41
VD 中度组	41	2.97±0.43 ^a	0.73±0.14 ^a	14.18±3.22 ^a
VD 重度组	34	3.93±0.50 ^{ab}	0.60±0.15 ^{ab}	6.18±1.05 ^{ab}
<i>F</i>		204.782	27.360	490.069
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

a 与 VD 轻度组比较, $P<0.05$;b 与 VD 中度组比较, $P<0.05$

表 4 不同预后 VD 患者临床资料及血清 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 表达水平比较

项目	VD 预后良好组($n=73$)	VD 预后不良组($n=33$)	统计量	<i>P</i>
性别(男/女)	35/38	13/20	$\chi^2=0.671$	0.413
年龄(岁)	64.85±5.19	66.07±5.74	$t=1.084$	0.281
BMI(kg/m ²)	20.61±2.44	20.19±2.15	$t=0.850$	0.397
受教育年限(年)	8.59±1.62	8.08±1.40	$t=1.563$	0.121
高血压史[$n(\%)$]	38(52.05)	23(69.70)	$\chi^2=2.895$	0.089
糖尿病史[$n(\%)$]	13(17.81)	11(33.33)	$\chi^2=3.127$	0.077
高脂血症史[$n(\%)$]	24(32.88)	14(42.42)	$\chi^2=0.901$	0.343
饮酒史[$n(\%)$]	27(36.99)	16(48.48)	$\chi^2=1.246$	0.264
吸烟史[$n(\%)$]	25(34.25)	16(48.48)	$\chi^2=1.942$	0.163
入院后即刻 MMSE 评分(分)	17.46±2.38	7.44±1.13	$t=22.997$	<0.001
入院后即刻 ADL 评分(分)	53.06±6.04	16.99±3.89	$t=31.440$	<0.001
出院 6 个月后 ADL 评分(分)	64.13±10.19	30.15±6.27	$t=17.676$	<0.001
lncRNA NEAT1	2.11±0.35	4.78±0.54	$t=30.468$	<0.001
miR-15a	0.81±0.14	0.52±0.11	$t=10.513$	<0.001

2.4 VD 患者出院 6 个月后预后不良的影响因素分析 以 VD 患者出院 6 个月后是否发生预后不良为因变量(发生=1,未发生=0),入院后即刻 MMSE 评分(实测值)、入院后即刻 ADL 评分(实测值)、出院 6 个月后 ADL 评分(实测值)、lncRNA NEAT1(实测值)、miR-15a(实测值)为自变量进行多因素 Lo-

gistic 回归分析,结果显示入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分、miR-15a 是 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的保护因素,lncRNA NEAT1 是危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 VD 患者出院 6 个月后预后不良的影响因素分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
入院后即刻 MMSE 评分	-0.715	0.209	11.704	0.001	0.489	0.325~0.737
入院后即刻 ADL 评分	-0.806	0.314	6.589	0.010	0.447	0.241~0.826
出院 6 个月后 ADL 评分	-1.059	0.334	10.053	0.002	0.347	0.180~0.667
lncRNA NEAT1	0.923	0.256	12.999	0.000	2.517	1.524~4.157
miR-15a	-0.865	0.324	7.128	0.008	0.421	0.223~0.795

2.5 VD 患者血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 与 MMSE、ADL 评分的相关性分析 VD 患者血清 lncRNA NEAT1 与 miR-15a、入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分均

呈负相关,miR-15a 与入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分均呈正相关($P<0.05$)。见表 6。

2.6 血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 对 VD 患者出

院 6 个月后发生预后不良的预测效能 做血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 预测 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的 ROC 曲线,相较于血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 各自单独预测 VD 患者出院 6 个月

后发生预后不良的 AUC (0.892、0.845), lncRNA NEAT1 和 miR-15a 两者联合预测的 AUC(0.970)更高 ($Z=2.278, 3.274$, 均 $P<0.001$)。见表 7 和图 1。

表 6 VD 患者血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 与 MMSE、ADL 评分的相关性分析

指标	lncRNA NEAT1		miR-15a	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-15a	-0.536	<0.001	-	-
入院后即刻 MMSE 评分	-0.592	<0.001	0.587	<0.001
入院后即刻 ADL 评分	-0.481	<0.001	0.467	<0.001
出院 6 个月后 ADL 评分	-0.604	<0.001	0.596	<0.001

表 7 血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 对 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的预测效能

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
lncRNA NEAT1	3.95	0.892	0.839 ~ 0.957	78.03	90.76	0.688
miR-15a	0.62	0.845	0.787 ~ 0.916	73.64	89.05	0.627
两者联合	-	0.970	0.918 ~ 0.994	93.55	87.24	0.808

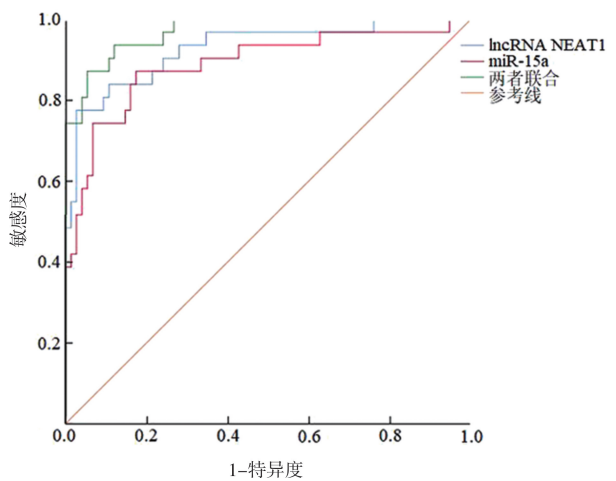


图 1 血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 预测 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

VD 是目前仅次于阿尔兹海默症的第二种最常见痴呆类型,其发病率逐年升高^[13]。而高血压、高血脂症、2 型糖尿病等是 VD 最常见的危险因素,当脑血流受到损害时,引起认知网络破坏,导致血管性认知障碍和痴呆^[14, 15]。研究表明,脑血管病患者伴有不同程度的神经、认知功能障碍,严重影响患者的生活质量^[16]。目前最佳的治疗方法是通过尽早检测相关指标和缓解血管风险因素进行 VD 治疗。因此,尽可能的早期干预对 VD 的神经功能和预后具有一定的价值。

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸,但无蛋白质编码能力的 RNA。lncRNA NEAT1 是 lncRNA 家族中的一个活跃成员,可作为神经退行性疾病发展过程中的重要传感器和效应器^[17]。研究发现,ln-

cRNA NEAT1 参与各种中枢神经系统疾病的损伤和修复过程,其高表达可加重缺血性脑卒中小鼠脑损伤进程和炎症^[18]。Xia 等^[19]研究表明, lncRNA NEAT1 在脑缺血再灌注损伤大鼠模型中其水平显著增加,与脑组织损伤程度及神经功能损害密切相关。Li 等^[20]研究发现, lncRNA NEAT1 在小鼠阿尔兹海默症细胞模型中表达显著升高,可促进神经元损害、炎症和氧化应激反应。本研究发现,VD 患者血清 lncRNA NEAT1 表达水平较健康者更高,且 VD 中度组和 VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平高于 VD 轻度组,VD 重度组血清 lncRNA NEAT1 表达水平高于 VD 中度组;与 Zheng 等^[18~20]报道结果相似;表明 lncRNA NEAT1 可能参与 VD 的发病,并影响 VD 病情进展。本研究还显示,出院 6 个月后预后不良的 VD 患者血清 lncRNA NEAT1 表达水平较预后良好的 VD 患者更高,提示 lncRNA NEAT1 高表达的 VD 患者发生预后不良的风险较高。

微小 RNA(miRNA)参与几乎所有细胞过程,包括细胞增殖、分化、代谢、凋亡和各种病理生理条件下的免疫反应^[21, 22]。miR-15a 作为 miRNA 的一员,参与神经退行性疾病的病理过程,miR-15a 低表达可能会影响阿尔兹海默症、帕金森病的发病^[23]。另有研究表明,miR-15a 在颞叶癫痫患儿血清中其表达水平显著下调,可加剧海马细胞的凋亡,促进神经元损害^[24]。Zhou 等^[25]报道发现,增强 miR-15a 活性可改善创伤性脑损伤小鼠神经炎症,并促进运动和认知功能的恢复。本研究结果显示,VD 组血清 miR-15a 较对照组更低,且 VD 中度组和 VD 重度组血清 miR-15a 表达水平低于 VD 轻度组,VD 重度

组血清 miR-15a 表达水平低于 VD 中度组;本研究 miR-15a 的变化趋势与上述报道结果^[23-25]一致;提示 miR-15a 低表达可能会诱发 VD 的发生,miR-15a 表达越低 VD 病情越重。进一步发现,VD 预后不良组血清 miR-15a 表达水平较 VD 预后良好组更低,表明血清 miR-15a 表达低的 VD 患者出院 6 个月后更容易发生预后不良。

MMSE 评分常用来评价 VD 病情严重程度,而 ADL 评分可用于评价 VD 患者预后生活能力^[26, 27]。本研究多因素分析显示,入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分、miR-15a 是 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良的保护因素,lncRNA NEAT1 是危险因素;提示临床上对于保护因素水平较低和危险因素水平较高的 VD 患者要重点随访,进行干预治疗,改善预后。相关性分析发现,VD 患者血清 lncRNA NEAT1 与 miR-15a 呈负相关,且 lncRNA NEAT1 和 miR-15a 均与入院后即刻 MMSE 评分、入院后即刻 ADL 评分、出院 6 个月后 ADL 评分存在相关性;推测 lncRNA NEAT1 与 miR-15a 可能存在靶向作用关系,二者会影响 MMSE 评分、ADL 评分结果,进而影响 VD 的发病、进展及预后,但具体机制尚不清楚。ROC 曲线发现,血清 lncRNA NEAT1、miR-15a 联合预测 VD 患者出院 6 个月后发生预后不良有较高的 AUC 和敏感度,且优于 lncRNA NEAT1、miR-15a 单独预测;表明 lncRNA NEAT1、miR-15a 有成为评估 VD 患者预后生物学指标的潜力。

综上,VD 患者血清 lncRNA NEAT1 明显升高,miR-15a 明显降低,二者与 VD 病情严重程度及出院 6 个月后预后密切相关,两者联合对 VD 患者出院 6 个月后预后较好的评估价值,可作为 VD 患者预后评估的辅助指标。然而,未探究 lncRNA NEAT1、miR-15a 在 VD 中的具体作用机制是本研究不足之处,接下来将通过基础动物实验进一步分析。

【参考文献】

- [1] Tournier BB, Sorce S, Marteyn A, et al. CCR5 deficiency: Decreased neuronal resilience to oxidative stress and increased risk of vascular dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1):124-135.
- [2] Song J. BDNF signaling in vascular dementia and its effects on cerebrovascular dysfunction, synaptic plasticity, and cholinergic system abnormality[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2024, 13(2):122-138.
- [3] Kara B, Gordon MN, Gifani M, et al. Vascular and nonvascular mechanisms of cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2023, 39(1):109-122.
- [4] Srinivas T, Mathias C, Oliveira-Mateos C, et al. Roles of lncRNAs in brain development and pathogenesis: Emerging therapeutic opportunities[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(6):1550-1561.
- [5] Wang P, Mao S, Yi T, et al. LncRNA MALAT1 targets miR-9-3p to upregulate SAP97 in the hippocampus of mice with vascular dementia[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(3):916-930.
- [6] Dong LX, Zhang YY, Bao HL, et al. LncRNA NEAT1 promotes Alzheimer's disease by down regulating micro-27a-3p[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8):8885-8896.
- [7] Zhou C, Sun P, Xu Y, et al. Genetic deficiency of microRNA-15a/16-1 confers resistance to neuropathological damage and cognitive dysfunction in experimental vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17):e2104986.
- [8] Chan DKY, Chen J, Chen RF, et al. Plasma biomarkers inclusive of α -synuclein/amyloid-beta40 ratio strongly correlate with Mini-Mental State Examination score in Parkinson's disease and predict cognitive impairment[J]. *J Neurol*, 2022, 269(12):6377-6385.
- [9] 黄妍, 王洁, 张军, 等. 老年血管性痴呆患者血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 与认知功能的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(10):1246-1249.
- [10] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13):965-970.
- [11] Montoro-Membila N, Arnedo Montoro M, Funes MJ, et al. The cognitive scale of basic and instrumental activities of daily living for multidomain mild cognitive impairment and dementia patients: validation of its extended version[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2022, 28(6):628-641.
- [12] 钟文清, 陈晓瑜, 刘丹丹. 血管性痴呆患者血清神经调节蛋白 1、神经元正五聚蛋白 2 的表达及临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(1):28-33.
- [13] Chang WE, Chang H. Vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(3):750-780.
- [14] Xie P, Kancherla K, Chandramohan S, et al. Involvement of single nucleotide polymorphisms of junction adhesion molecule with small vessel vascular dementia[J]. *Aging Med (Milton)*, 2023, 6(4):347-352.
- [15] 常晖, 陈月梨, 官洪涛, 等. 老年脑梗死患者血清可溶性细胞间黏附分子、视锥蛋白样蛋白 1 水平与血管性痴呆的关系研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2025, 22(1):100-103.
- [16] Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(12):737-753.
- [17] Zhou ZW, Ren X, Zheng LJ, et al. LncRNA NEAT1 ameliorate ischemic stroke via promoting Mfn2 expression through binding to Nova and activates Sirt3[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(3):653-664.
- [18] Zheng H, Zhang G, Liu G, et al. Up-regulation of lncRNA NEAT1 in cerebral ischemic stroke promotes activation of astrocytes by modulation of miR-488-3p/RAC1[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(2):395-406.
- [19] Xia W, Ni X, Su Q, et al. The lncRNA NEAT1 mediates neuronal cell autophagy and related protein expression after cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5):1491-1503.
- [20] Li Y, Fan H, Ni M, et al. Targeting lncRNA NEAT1 hampers Alzheimer's disease progression[J]. *Neuroscience*, 2023, 529(1):88-98.