

· 临床研究 ·

血清 *miR-92a-1-5p* 及 *miR-92a-2-5p* 表达水平与老年卒中后抑郁的关系

刘贤秀*, 韩莎莎, 姜艳平

(胶州中心医院康复医学科, 山东 青岛 266300)

【摘要】 **目的** 分析血清微小核糖核酸-92a-1-5p (*miR-92a-1-5p*)、*miR-92a-2-5p* 表达水平与老年卒中后抑郁的关系。**方法** 选取2018年2月至2020年10月胶州中心医院收治的129例老年卒中患者为研究组,另选取110名同期健康体检者为对照组,均检测血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达。采用汉密尔顿抑郁量表评估研究组入院后1个月内合并抑郁情况。采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用单因素方差分析或 χ^2 检验进行组间比较。采用logistic回归分析法分析老年卒中患者合并抑郁的影响因素。**结果** 研究组患者血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。研究组患者入院1个月后合并抑郁患者(抑郁组)占比为37.98% (49/129),其血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均高于未合并抑郁患者(非抑郁组) ($P < 0.05$)。女性、美国国立卫生研究院卒中量表评分、基底节病变、左额病变、文化程度为高中以上、家庭支持度降低、血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达升高均为老年卒中后抑郁的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 老年卒中患者血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达高,且可增加老年卒中后抑郁风险。

【关键词】 老年人;微小核糖核酸-92a-1-5p;微小核糖核酸-92a-2-5p;卒中;抑郁

【中图分类号】 R543.5 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.008

Correlation of serum *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* expression with post-stroke depression in elderly patients

LIU Xian-Xiu*, HAN Sha-Sha, JIANG Yan-Ping

(Department of Rehabilitation Medicine, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, Shandong Province, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation of expression levels of serum micro-ribonucleic acid-92a-1-5p (*miR-92a-1-5p*) and *miR-92a-2-5p* with post-stroke depression in elderly patients. **Methods** A total of 129 elderly stroke patients admitted in our hospital from February 2018 to October 2020 were selected as the study group, and another 110 healthy subjects who took physical examination at the same period were recruited as control group. The expression of serum *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* of all the subjects were detected with quantitative real-time polymerase chain reaction. Hamilton depression scale-17 was used to evaluate the depression in the study group within 1 month after admission. SPSS statistics 23.0 was used for data analysis. According to the data type, one-way analysis of variance or *Chi*-square test was employed for comparison between groups. Logistic regression analysis was adopted to analyze the influencing factors of depression in elderly stroke patients. **Results** The expression levels of *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* were significantly higher in the study group than the control group ($P < 0.05$). In the study group, 37.98% (49/129) patients were complicated with depression in 1 month after admission. And the depressive patients had obviously higher levels of the two molecules than those without depression ($P < 0.05$). Female, National Institutes of Health stroke scale score, basal ganglia lesions, left frontal lobe lesions, education level above high-middle school, decreased family support, and elevated serum levels of *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* were risk factors of post-stroke depression in elderly patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Higher expression levels of serum *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* indicate increased risk for depression in elderly stroke patients.

【Key words】 aged; *miR-92a-1-5p*; *miR-92a-2-5p*; stroke; depression

This work was supported by the Guidance Project of Medical Scientific Research Plan of Qingdao City in 2016 (2016-WJZD079).

Corresponding author: LIU Xian-Xiu, E-mail: liuxianx1965@163.com

卒中是一种急性脑血管疾病,有部分患者在治疗后恢复期出现抑郁症^[1]。据统计^[2],卒中后抑郁在卒中后1个月的发病率为30%~50%,严重影

响患者神经功能恢复。微小核糖核酸-92a-1-5p (micro-ribonucleic acid-92a-1-5p, *miR-92a-1-5p*) 和 *miR-92a-2-5p* 均是微小核糖核酸 (micro-ribonucleic

收稿日期: 2021-04-24; 接受日期: 2021-05-25

基金项目: 青岛市2016年度医药科研指导计划项目(2016-WJZD079)

通信作者: 刘贤秀, E-mail: liuxianx1965@163.com

acid, miRNA) 家族成员, 有研究显示^[3,4], *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 在抑郁症患者外周血血清中存在异常表达。但血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达是否与卒中后患者合并抑郁的发生相关尚不清楚。鉴于此, 本研究选取 129 例老年卒中患者和 110 名健康体检者探讨血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达与老年卒中后抑郁的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择胶州中心医院 2018 年 2 月至 2020 年 10 月收治的 129 例老年卒中患者为研究组, 另选取同期 110 名健康体检者为对照组。研究组男性 84 例, 女性 45 例; 年龄 61~78 (69.16±5.85) 岁; 体质指数 16.3~27.4 (23.12±4.22) kg/m²; 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分 9~15 (12.26±1.71) 分; 卒中类型: 出血性卒中 18 例, 缺血性卒中 111 例; 合并症: 高血压 47 例, 糖尿病 58 例, 高脂血症 29 例; 病变部位: 枕叶 11 例, 顶叶 31 例, 颞叶 17 例, 额叶 33 例, 放射冠 42 例, 基底节 55 例; 左额病变 41 例, 右额病变 94 例。对照组男性 71 例, 女性 39 例, 年龄 61~77 (68.82±5.81) 岁; 体质指数 18.6~24.8 (22.79±4.92) kg/m²。2 组患者性别、年龄、体质指数等一般资料比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: (1) 研究组均符合卒中诊断标准^[5], 且经头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 或电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查证实; (2) 研究组均为首次发病、单侧病变, 且 NIHSS 评分^[6] > 8 分; (3) 年龄 > 60 岁; (4) 均知情同意。

排除标准: (1) 既往抑郁症史; (2) 合并免疫系统、血液系统疾病; (3) 失语、痴呆等无法配合检查者; (4) 合并恶性肿瘤; (5) 伴严重心、肝、肾、肺、内分泌等系统疾病。

1.2 方法

血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测, 对照组于体检当天检测, 研究组于入院后第 2 天、入院后 1 个月分别进行检测。2 组患者均于清晨抽取空腹静脉血 4 ml, 采用 Trizol 法提取总 RNA, 以 miRNA 逆转录试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 货号: MR101-01) 将 RNA 逆转录为 miRNA。

反应条件为: 37 °C 逆转录反应 15 min, 98 °C 逆转录酶失活反应 5 min, 产物于 -20 °C 保存。采用 TaqMan 实时荧光聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司] 对 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 进行扩增。反应流程: 95 °C 反应 10 s, 55 °C 反应 30 s, 72 °C 反应 20 s, 共进行 40 个循环。以 U6 为内参基因, 采用 2^{- $\Delta\Delta Ct$} 法计算 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 的相对表达量, 其中 $\Delta Ct = Ct (miRNA) - Ct (U6)$ 。PCR 反应引物序列详见表 1。

表 1 PCR 反应引物序列

Table 1 PCR primer sequence

Gene	Primer sequence
<i>miR-92a-1-5p</i>	Forward: 5'-GGTTGGGATTTGTGCGCAATGC-3' Reverse: 5'-CTGATCGATTCTGATTCAG-3'
<i>miR-92a-2-5p</i>	Forward: 5'-AGGUGGGGAUUAUGUCCAUUAC-3' Reverse: 5'-ATCGTTCGTACTCTAAGCTCTA-3'
U6	Forward: 5'-TTCGTGAAGCGTCCATATTT-3' Reverse: 5'-AAGTTCTGTCTGATCATGC-3'

PCR: polymerase chain reaction; *miR-92a-1-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-1-5p; *miR-92a-2-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-2-5p.

根据《脑卒中诊疗手册》中相关标准^[7], 采用对应药物控制老年卒中患者的血脂、血糖、血压, 并进行脑保护及适量的康复运动。治疗期间每隔 7 d 应用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale-17, HAMD-17)^[8] 对患者进行评分, 根据《中国卒中后抑郁障碍规范化诊疗指南》^[9] 中相关标准, 对入院后 1 个月内合并抑郁的患者进行抗抑郁治疗。将入院后 1 个月内 HAMD-17 分数 ≥ 8 分的患者记为合并抑郁患者, 将 HAMD-17 分数 < 8 分的患者记为未合并抑郁患者。

总结可能影响老年卒中患者合并抑郁的因素, 记为自变量^[10,11], 将老年卒中患者是否合并抑郁记为因变量。对老年卒中患者血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达与合并抑郁的关系进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数 (百分率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。应用 logistic 回归分析法分析老年卒中后抑郁的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料两两比较需调整检验标准为 α' , 其中 $\alpha' = \alpha / k \times (k - 1) / 2$, $\alpha = 0.05$, $k = 3$ 。

2 结果

2.1 2组患者入院后血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平比较

研究组患者入院后第2天及入院后1个月血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均明显高于对照组;研究组患者入院后1个月血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均明显低于入院后第2天,差异均有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

表2 2组患者入院后血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平比较

Table 2 Comparison of expression levels of *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* between two groups after admission ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	<i>miR-92a-1-5p</i>	<i>miR-92a-2-5p</i>
Control	110	0.58±0.08	0.31±0.06
Study	129		
2nd day		3.61±0.67*	2.54±0.48*
1 month		2.17±0.42*#	1.52±0.29*#
F		1407.28	1292.85
P value		<0.001	<0.001

miR-92a-1-5p: micro-ribonucleic acid-92a-1-5p; *miR-92a-2-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-2-5p. Compared with control group, * $P < 0.05$; compared with 2nd day in the same group, # $P < 0.05$.

2.2 抑郁组与无抑郁组患者入院后血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平比较

研究组患者入院后1个月内有49例合并抑郁(抑郁组),80例患者未合并抑郁(无抑郁组)。

抑郁组患者入院后第2天和入院后1个月血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均明显高于无抑郁组患者;2组患者入院后1个月血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均明显低于入院后第2天,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$;表3)。

2.3 入院后第2天血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平与老年卒中后抑郁的关系

抑郁组患者女性占比、NIHSS评分、基底节病变

占比、左额病变占比、文化程度为高中以上占比、家庭支持度、血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平均高于无抑郁组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表4);logistic多元回归分析结果显示,上述因素均为老年卒中患者合并抑郁的危险因素($P < 0.05$;表5)。

3 讨论

卒中是老年人常见的一种疾病,发病机制较为复杂,加之老年患者常多种基础疾病共存,治疗较为棘手^[12]。卒中后患者神经再生减少,大脑突触可塑性失调,易发生抑郁症^[13]。本研究中研究组入院1个月后合并抑郁的发生率为37.98%,稍高于倪婷等^[14]报道的31.60%,这可能与本研究中观察对象机体差异有关。老年卒中后抑郁会增加卒中患者的致残率和死亡率,因此,积极探寻影响老年后抑郁的相关因素以指导临床防控工作,对改善老年卒中患者的预后意义重大。

本研究中研究组入院后第2天和入院后1个月,血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平均明显高于对照组,且研究组入院后1个月二者表达水平均明显低于入院后第2天($P < 0.05$),表明老年卒中患者血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平呈现高表达,且二者表达水平在治疗后降低。*miRNA* 作为一类单链小分子非编码RNA,其性质稳定且对机体细胞的生长、发育、分化等反应极为灵敏,常作为诊断疾病的生物学标志物^[15]。相关研究发现^[16,17],*miR-92a* 在调控血管平滑肌细胞增殖和表型转化等方面均具有重要作用。*miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 均是 *miR-92a* 基因家族的主要成员,当血管受损或血管平滑肌细胞受到生长因子刺激时,可促进细胞外调节蛋白激酶磷酸化增加,进而导致 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达上调,进一步促进脑微血管内皮细胞的损伤和脑微血管平滑肌细胞的增殖及迁移,加快脑微血管粥样硬化病变发展。

表3 抑郁组与无抑郁组患者入院后血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平比较

Table 3 Comparison of expression levels of *miR-92a-1-5p* and *miR-92a-2-5p* between depression group and nondepression group after admission ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	<i>miR-92a-1-5p</i>		<i>miR-92a-2-5p</i>	
		2nd day	1 month	2nd day	1 month
Depression	49	4.16±0.81	2.53±0.52*	3.75±0.66	1.88±0.36*
Nondepression	80	3.27±0.59	1.95±0.38*	1.80±0.28	0.94±0.18*
t		7.198	7.296	23.269	19.707
P value		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

miR-92a-1-5p: micro-ribonucleic acid-92a-1-5p; *miR-92a-2-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-2-5p. Compared with the 2nd day, * $P < 0.05$.

表4 老年卒中后抑郁组和无抑郁组可能影响因素比较

Table 4 Comparison of possible factors of post-stroke depression in the elderly

Item	Depression group (n=49)	Nondepression group (n=80)	χ^2/t	P value
Gender [n(%)]			17.235	<0.001
Male	21 (42.86)	63 (78.75)		
Female	28 (57.14)	17 (21.25)		
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	70.25±12.31	68.49±12.28	0.789	0.431
Body mass index (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.58±4.17	22.84±4.08	0.991	0.323
NIHSS (points, $\bar{x}\pm s$)	13.69±2.35	11.38±2.32	5.462	<0.001
Hemorrhagic stroke [n(%)]			0.925	0.336
Yes	5 (10.20)	13 (16.25)		
No	44 (89.80)	67 (83.75)		
Ischemic stroke [n(%)]			0.947	0.330
Yes	46 (93.88)	71 (88.75)		
No	3 (6.12)	9 (11.25)		
Complicated with hypertension [n(%)]			2.109	0.146
Yes	14 (28.57)	33 (41.25)		
No	35 (71.43)	47 (58.75)		
Complicated with diabetes mellitus [n(%)]			0.125	0.724
Yes	23 (46.94)	35 (43.75)		
No	26 (53.06)	45 (56.25)		
Complicated with hyperlipidemia [n(%)]			0.183	0.669
Yes	12 (24.49)	17 (21.49)		
No	37 (75.51)	63 (78.75)		
Occipital lobe lesions [n(%)]			0.013	0.908
Yes	4 (8.16)	7 (8.75)		
No	45 (91.84)	73 (91.25)		
Parietal lobe lesions [n(%)]			0.009	0.924
Yes	12 (24.49)	19 (23.75)		
No	37 (75.51)	61 (76.25)		
Temporal lobe lesions [n(%)]			0.060	0.806
Yes	6 (12.24)	11 (13.75)		
No	43 (87.76)	69 (86.25)		
Frontal lobe lesions [n(%)]			0.037	0.847
Yes	13 (26.53)	20 (25.00)		
No	36 (73.47)	60 (75.00)		
Radial crown lesions [n(%)]			0.000	0.986
Yes	16 (32.65)	26 (32.50)		
No	33 (67.35)	54 (67.50)		
Basal ganglia lesions [n(%)]			13.749	<0.001
Yes	31 (63.27)	24 (30.00)		
No	18 (36.73)	56 (70.00)		
Left frontal lesions [n(%)]			19.817	<0.001
Yes	27 (55.10)	14 (17.50)		
No	22 (44.90)	66 (82.50)		
Right frontal lesions [n(%)]			0.083	0.773
Yes	35 (71.43)	59 (73.75)		
No	14 (28.37)	21 (26.25)		
Smoking history [n(%)]			0.054	0.816
Yes	20 (40.82)	31 (38.75)		
No	29 (59.18)	49 (61.25)		
Degree of education [n(%)]			10.637	0.001
Above senior high school	37 (75.51)	37 (46.25)		
Senior high school or below	12 (24.49)	43 (53.75)		
Family support (points, $\bar{x}\pm s$)	8.32±1.47	7.51±1.33	3.225	0.002
<i>miR-92a-1-5p</i> ($\bar{x}\pm s$)	4.16±0.81	3.27±0.59	7.198	<0.001
<i>miR-92a-2-5p</i> ($\bar{x}\pm s$)	3.75±0.66	1.80±0.28	23.269	<0.001

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; *miR-92a-1-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-1-5p; *miR-92a-2-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-2-5p.

表5 老年卒中后抑郁危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of post-stroke depression in the elderly

Influencing factor	β	SE	Wald χ^2	P value	OR	95%CI
Female	1.532	0.483	10.061	0.000	4.627	3.276-6.276
Increased NIHSS	1.859	0.544	11.678	<0.001	6.417	4.937-8.182
Basal ganglia lesions	1.635	0.681	5.764	0.004	5.129	2.132-7.648
Left frontal lesions	1.528	0.526	8.439	0.001	4.609	3.277-6.251
Education level above senior high school	1.651	0.638	6.697	0.002	5.212	4.017-7.393
Lower family support	1.565	0.617	6.434	0.002	4.782	3.184-6.285
Increased <i>miR-92a-1-5p</i>	1.549	0.437	12.564	<0.001	4.767	2.372-6.855
Increased <i>miR-92a-2-5p</i>	1.736	0.471	13.585	<0.001	5.675	4.035-7.861

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; *miR-92a-1-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-1-5p; *miR-92a-2-5p*: micro-ribonucleic acid-92a-2-5p.

本研究中合并抑郁患者入院后第2天和入院后1个月的血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达水平均明显高于未合并抑郁患者,且 logistic 回归分析证实老年卒中患者入院后第2天二者表达水平均为老年卒中后抑郁的危险因素。*miRNA* 转录后可调节基因表达,在神经元生成和大脑突触可塑性等方面具有重要作用,推测卒中可通过影响 *miRNA* 的表达调控抑郁^[18]。*miR-92a-1-5p* 是脑发育和神经元分化过程中的关键调节因子,与海马神经元发育及神经元活动变化有关,*miR-92a-1-5p* 高表达可降低抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 等神经元分化因子的表达,进而参与抑郁发生过程^[19]。*miR-92a-2-5p* 可调控细胞脑微血管内皮细胞增殖、分化等多种生命活动,抑制 *miR-92a-2-5p* 可调节内皮细胞增殖^[20],进而缓解因缺血缺氧导致的脑微血管内皮细胞死亡,维持海马结构重建,从而改善记忆及认知功能。因此血清 *miR-92a-1-5p*、*miR-92a-2-5p* 表达水平越高,其促进脑微血管内皮细胞死亡的作用越强烈,对患者记忆及认知功能的损害越明显,抑郁程度就越严重,老年卒中后抑郁风险就越大。

本研究结果显示,女性、NIHSS 评分升高、基底节病变、左额病变、文化程度为高中以上、家庭支持度降低也均是老年卒中后抑郁的危险因素,与既往报道相符^[21-23],提示应积极控制上述因素以降低老年卒中后抑郁的发生风险。

综上所述,老年卒中患者血清 *miR-92a-1-5p* 和 *miR-92a-2-5p* 表达高,且二者表达在老年卒中后抑郁患者中更高,二者同女性、NIHSS 评分升高也均为老年卒中后抑郁的危险因素。

【参考文献】

[1] Ibrahimagic OC, Smajlovic D, Kunic S, et al. Post-stroke depre-

ssion [J]. Mater Sociomed, 2019, 31(1): 31-34. DOI: 10.5455/msm.2019.31.31-34.

[2] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of post-stroke depression [J]. Curr Treat Options Neurol, 2019, 21(7): 31. DOI: 10.1007/s11940-019-0570-5.

[3] Lin Z, Tang Y, Tan H, et al. MicroRNA-92a-1-5p influences osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells by regulating β -catenin [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(2): 264-272. DOI: 10.1007/s00774-018-0935-y.

[4] Zhao Y, Dang Z, Chong S. Mmu-miR-92a-2-5p targets TLR2 to relieve schistosoma japonicum-induced liver fibrosis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69: 126-135. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.007.

[5] 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.中国脑血管疾病分类 2015 [J].中华神经科杂志,2017,50(3):168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.003.

Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese classification of cerebrovascular diseases (2015 Ed) [J]. Chin J Neurol, 2017, 50(3): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.003.

[6] Kwah LK, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61. DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.

[7] 蒋国卿,郭晓红,弓荣泉.脑卒中诊疗手册[M].北京:人民军医出版社,2013:24-28.

Jiang GQ, Guo XH, Gong RQ. Stroke Diagnosis and Treatment Manual [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2013:24-28.

[8] 周俊,占达飞,欧小凡,等.血管性抑郁中医证型汉密尔顿抑郁量表因子分析[J].中医药导报,2016,22(22):75-77. DOI: CNKI:SUN:HNZB.0.2016-22-026.

Zhou J, Zhan DF, Ou XF, et al. Factor analysis of traditional Chinese medicine syndrome type Hamilton depression scale for vascular depression [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharmacol,

- 2016, 22 (22): 75-77. DOI: CNKI;SUN;HNZB. 0. 2016-22-026.
- [9] 袁勇贵. 中国卒中后抑郁障碍规范化诊疗指南[M]. 南京: 东南大学出版社, 2016:31-36.
- Yuan YG. Guidelines for Standardized Diagnosis and Treatment of post-Stroke Depression in China[M]. Nanjing: Southeast University Press, 2016:31-36.
- [10] 何权瀛, 高莹慧. 关于吸烟问题若干名词定义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32 (1): 56. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2009. 01. 008.
- He QY, Gao YH. Definitions of some terms on smoking[J]. Chin J Tuberc Respir, 2009, 32 (1): 56. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2009. 01. 008.
- [11] 赵明, 耿赫兵, 王玉, 等. 老年肺癌患者家庭关怀度与生存质量的相关分析[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(3): 196-198. DOI: 10. 3969/. issn. 1674-3245. 2015. 03. 007.
- Zhao M, Geng HB, Wang Y, *et al.* Relationship between family support and quality of life of elderly patients with lung cancer[J]. Chin J Health Care Med, 2015, 17 (3): 196-198. DOI: 10. 3969/. issn. 1674-3245. 2015. 03. 007.
- [12] Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management[J]. Neuromolecular Med, 2019, 21(4): 344-368. DOI: 10. 1007/s12017-019-08530-0.
- [13] Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression[J]. J Neurosci Res, 2020, 98(3): 537-548. DOI: 10. 1002/jnr. 24510.
- [14] 倪婷, 刘美玲, 员迎花, 等. 脑卒中后抑郁症患病率及相关因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(23): 2938-2941. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2907. 2019. 23. 007.
- Ni T, Liu ML, Yuan YH, *et al.* Post-stroke depression and related factors analysis[J]. Chin J Mod Nurs, 2019, 25 (23): 2938-2941. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2907. 2019. 23. 007.
- [15] 杨梦戈, 张晓洁, 肇玉明. MicroRNA 对缺血性脑卒中自噬调控作用的研究进展[J]. 生命的化学, 2019, 39 (2): 338-352. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20181171.
- Yang MG, Zhang XJ, Zhao YM. Research progress of microRNA on the regulation of autophagy in ischemic stroke[J]. Chem Life, 2019, 39 (2): 338-352. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20181171.
- [16] Li T, Guo H, Li H, *et al.* MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gut, 2019, 68(10): 1751-1763. DOI: 10. 1136/gutjnl-2017-315318.
- [17] Li H, Dai B, Fan J, *et al.* The different roles of miRNA-92a-2-5p and let-7b-5p in mitochondrial translation in db/db mice[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 424-435. DOI: 10. 1016/j. omnt. 2019. 06. 013.
- [18] 符家武, 吴昊, 李君良, 等. microRNA-137 基因多态性与缺血性卒中后抑郁的相关性[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(5): 588-591. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9771. 2020. 05. 019.
- Fu JW, Wu H, Li JL, *et al.* Association between microRNA-137 gene polymorphisms and ischemic post-stroke depression[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2020, 26 (5): 588-591. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9771. 2020. 05. 019.
- [19] 沈菊连, 魏伟, 王夏蕾, 等. miR-92a-3p_R+1 和 miR-92a-1-5p 在 ox-LDL 诱导大鼠 VSMC 表型转化和增殖中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(11): 930-936. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2019. 11. 002.
- Shen JL, Wei W, Wang XL, *et al.* Role of miR-92a-3p_R+1 and miR-92a-1-5p in phenotypic transformation and proliferation of rat VSMC induced by ox-LDL[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(11): 930-936. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2019. 11. 002.
- [20] Kong LY, Li Y, Rao DY, *et al.* miR-666-3p mediates the protective effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes against oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced cell injury in brain microvascular endothelial cells *via* mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(1): 20-77. DOI: 10. 2174/1567202618666210319152534.
- [21] Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, *et al.* Depression and cardiovascular disease: the deep blue sea of women's heart[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(3): 170-176. DOI: 10. 1016/j. tcm. 2019. 05. 001.
- [22] 钟小路, 郝巧蓉, 汪应瑞, 等. 老年脑卒中后抑郁状况评估及其相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(3): 474-478. DOI: CNKI;SUN;XDYF. 0. 2020-03-023.
- Zhong XL, Hao QR, Wang YR, *et al.* The evaluation and influencing factors of post-stroke depression in the elder patients[J]. Mod Prev Med, 2020, 47 (3): 474-478. DOI: CNKI;SUN;XDYF. 0. 2020-03-023.
- [23] 任延昆, 陈子月, 李晓阳, 等. 老年脑卒中后抑郁症脑电图特点及影响抑郁因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 74-78. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 03. 014.
- Ren YK, Chen ZY, Li XY, *et al.* Electroencephalogram characteristics and influencing factors of depression in elderly patients with post-stroke depression[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(3): 74-78. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 03. 014.