· 神经内科专栏 ·

血清 miR-497、miR-5787 水平变化对重症脑卒中并发不同严重程度肺部感染的预测及与炎症反应的相关性

韩雪娇[1]，陈月静[1]，师丽敏[1]，刘 洁[2*]

（1.河北省邢台市第三医院呼吸与危重症医学科，河北 邢台 054000；
2.河北省邢台市第三医院重症医学科，河北 邢台 054000）

［摘要］ **目的** 探讨血清 miR-497、miR-5787 水平变化对重症脑卒中并发不同严重程度肺部感染的预测及与炎症反应的相关性。**方法** 回顾性研究河北省邢台市第三医院收治的重症脑卒中患者 202 例，根据是否发生肺部感染和病情严重程度，将患者分成非感染组、轻中度感染组和重症感染组，检测不同组别患者血清 miR-497 和 miR-5787，并收集炎性因子，Pearson 法分析血清 miR-497 和 miR-5787 与炎性因子的相关性，单因素和多因素 Logistic 回归分析确定肺部感染不同严重程度的危险因素，ROC 曲线评估血清 miR-497 和 miR-5787 对肺部感染不同严重程度预测价值。**结果** 非感染组患者血清 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞介素 6（interleukin 6，IL-6）和肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）低于轻中度感染组和重症感染组，轻中度感染组 CRP、IL-6 和 TNF-α 低于重症感染组（$P<0.05$）。非感染组血清 miR-497 和 miR-5787 低于轻中度感染组和重症感染组，轻中度感染组血清 miR-497 和 miR-5787 低于重症感染组。血清 miR-497 与血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 呈正相关（$r=0.756$、0.595、0.718，$P<0.001$）；血清 miR-5787 与血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 呈正相关（$r=0.929$、0.827、0.878，$P<0.001$）。Logistic 回归分析，miR-497（OR＝1.824，95%*CI*：1.473～2.258）和 miR-5787（OR＝2.034，95%*CI*：1.234～3.353）是重症脑卒中发生肺部感染的影响因素（$P<0.05$）。ROC 结果显示，miR-497 诊断的临界值为 3.55，其对应的敏感度为 69.77%，特异度为 71.07%，AUC 为 0.801（95%*CI*：0.750～0.852）；miR-5787 诊断的临界值为 10.27，其对应的敏感度为 74.42%，特异度为 69.81%，AUC 为 0.760（95%*CI*：0.707～0.812）；回归分析敏感度为 86.05%，特异度为 83.02%，AUC 为 0.869（95%*CI*：0.831～0.907）。**结论** 血清 miR-497 和 miR-5787 在重症脑卒中患者中异常高表达，且与肺部感染严重程度呈现正相关，并可应用于预测重症脑卒中肺部感染，值得临床进一步研究并推广。

［关键词］ 脑卒中；呼吸道感染；信使核糖核酸-497；信使核糖核酸-5787 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.006
［中图分类号］ R743.9 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)09-1018-07

Changes in serum miR-497 and miR-5787 levels to predict the severity of pulmonary infections in severe stroke patients and their correlation with inflammatory response

HAN Xue-jiao[1], CHEN Yue-jing[1], SHI Li-min[1], LIU Jie[2*]

(1.*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Hospital of Xingtai City, Hebei Province, Xingtai* 054000, *China*; 2.*Department of Critical Care Medicine, the Third Hospital of Xingtai City, Hebei Province, Xingtai* 054000, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To explore the prediction of the severity of pulmonary infections in severe stroke patients by changes in serum levels of miR-497 and miR-5787 and their correlation with inflammatory response. **Methods** A retrospective study was conducted on 202 patients with

［收稿日期］2023－07－21
［基金项目］邢台市重点研发计划项目（2022ZC252）
［作者简介］韩雪娇（1987－），女，河北邢台人，河北省邢台市第三医院主治医师，从事重症疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail：liuj8833@126.com

severe stroke treated in the Third Hospital of Xingtai City. The patients were classified into three groups based on the occurrence and severity of pulmonary infection: non-infection group, mild to moderate infection group, and severe infection group. Serum levels of miR-497 and miR-5787 were evaluated in patients from these groups, and inflammatory factors were collected. The correlation between serum miR-497 and miR-5787 levels and inflammatory factors was analyzed using the Pearson method. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the risk factors associated with different severities of pulmonary infection. Additionally, the predictive value of serum miR-497 and miR-5787 for different severities of pulmonary infection was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in the non-infection group were lower than those in the mild to moderate infection group and severe infection group, which were lower in the mild to moderate infection group than in the severe infection group ($P<0.05$). The serum miR-497 and miR-5787 levels in the non-infection group were lower than those in the mild to moderate infection group and severe infection group, which were lower in the mild to moderate infection group than in the severe infection group. Serum miR-497 was positively correlated with serum CRP, IL-6, and TNF-α ($r=0.756$, 0.595, 0.718, $P<0.001$), and serum miR-5787 was positively correlated with serum CRP, IL-6, and TNF-α ($r=0.929$, 0.827, 0.878, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that miR-497 (OR=1.824, 95%*CI*: 1.473－2.258) and miR-5787 (OR=2.034, 95%*CI*: 1.234－3.353) were influencing factors for pulmonary infection in patients with severe stroke ($P<0.05$). The ROC results showed that the critical value for miR-497 diagnosis was 3.55, with a corresponding sensitivity of 69.77%, specificity of 71.07%, and the area under the ROC curve (AUC) of 0.801 (95% *CI*: 0.750－0.852). The critical value for miR-5787 diagnosis was 10.27, with a corresponding sensitivity of 74.42%, specificity of 69.81%, and AUC of 0.760 (95%*CI*: 0.707－0.812). The sensitivity of regression analysis was 86.05%, specificity was 83.02%, and AUC was 0.869 (95%*CI*: 0.831－0.907). **Conclusion** Serum levels of miR-497 and miR-5787 are found to be significantly upregulated in patients with severe stroke, which have a positive correlation with the severity of pulmonary infection. They can be used to predict pulmonary infection in severe stroke patients and are worthy of further clinical research and promotion.

[**Key words**] stroke; respiratory tract infections; miR-497; miR-5787

重症脑卒中是一种严重的神经系统疾病，造成中枢神经系统严重损伤和功能障碍，常引发严重后遗症，如瘫痪、失语和认知障碍，对患者的生活质量和功能恢复产生重大影响[1－2]。研究[3]显示30%～50%的重症脑卒中患者可能出现肺部感染，成为常见且严重的并发症之一，进一步加重病情并影响预后。重症脑卒中患者由于脑损伤和免疫系统紊乱，增加罹患肺部感染的风险。脑损伤导致功能障碍，患者常无法有效咳嗽和排痰，导致呼吸道清除功能下降，痰液滞留，为病原微生物提供繁殖条件[4]。此外，重症脑卒中还引发免疫系统功能紊乱，包括炎症反应失控，使患者更易感染，炎症反应在肺部感染中发挥重要作用[5]。当病原微生物侵入肺部时，机体免疫系统会启动炎症反应以抵御侵袭，而在重症脑卒中患者中，炎症反应常失控，导致大量炎症介质释放和免疫细胞异常激活，可能加重肺部组织损伤和持续增强炎症反应，进一步加剧肺部感染的严重程度[6－7]。miR-497 和 miR-5787 是一类微小 RNA，在疾病预测中具有潜在作用，通过调节基因表达和信号通路参与疾病的发生和发展，并与疾病发生和预后相关，且预实验结果显示 miR-497 和 miR-5787 在肺部感染患者中异常表达[8－9]。然而，在重症脑卒中患者中，关于 miR-497 和 miR-5787 在肺部感染预测能力以及与炎症反应的关联的研究还不充分。因此，本研究旨在探究血清 miR-497 和 miR-5787 水平变化对于预测重症脑卒中患者中肺部感染的能力，并分析其与炎症反应的关联，以期为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性研究选择2020年1月—2022年10月期间本院收治的重症脑卒中患者202例，根据是否发生肺部感染和病情严重程度，将患者分成非感染组、轻中度感染组和重症感染组。肺部感染评估标准[10]：①突发咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病加重，伴或不伴胸痛；②痰培养检测到致病菌；③双肺出现不同程度的实质体征，可听到干湿性啰音；④白细胞计数≥10×10^9/L或≤4×10^9/L，体温升高，且≥37.5 ℃；⑤肺部X线检查显示感染征象。肺部感染程度[11]：肺部感染评分（clinical pulmonary infection score，CPIS）进行评估，包括临床症状、体征、影像学结果以及实验室检查等，具体为体温、呼吸频率、氧合指数、是否气管插管、痰液培养、白细胞计数和X线影像学，CPIS评分≥10分提示重度感染，评分<10分则提示轻中度感染。纳入标准：①所有患者均为重症脑卒中的患者，符合相关临床标准和诊断标准[12]，突发性疾病，神经功能缺失，通过头部CT扫描或MRI检查，可以显示脑梗死、脑出血等脑血管病变的证据；②年龄>18岁，肺部感染患者存在咳嗽、咳痰及呼吸困难等临床症状和体征；③完整临床资料和相关检测结果；④发病至入院时间<12 h。排除标准：①合并慢阻肺等心肺疾病者；②合并肺癌、胃癌等恶性肿瘤者；③免疫系统缺陷或自身免疫系统疾病者；④并发其他感染性疾病者；⑤全身感染者；⑥不配合者。3组一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

本研究经医院医学伦理委员会审核与批准。

表1 基线资料移单因素分析

Table 1 Univariate analysis of baseline data

（例数）

组别	例数	性别		年龄		民族		高血压病史
		男性	女性	<60岁	≥60岁	汉族	其他	
非感染组	159	89	70	81	78	138	21	21
轻中度感染组	29	12	17	10	19	23	6	5
重症感染组	14	5	9	6	8	12	2	3
χ^2值		3.790		2.823		1.117		0.936
P值		0.150		0.244		0.572		0.626

组别	例数	慢性阻塞性肺疾病病史	糖尿病史	吸烟史	饮酒史	文化程度		
						初中及以下	中专或高中	大专及以上
非感染组	159	25	17	31	21	48	77	34
轻中度感染组	29	6	4	6	4	7	16	6
重症感染组	14	4	4	4	5	3	9	2
χ^2值		1.750	3.856	0.658	5.184	2.506		
P值		0.417	0.146	0.720	0.075	0.644		

组别	例数	体重指数			长期卧床	吞咽困难	抗菌药物使用
		18.4～23.9	24.0～27.9	≥28.0			
非感染组	159	37	82	40	13	10	34
轻中度感染组	29	8	14	7	2	1	5
重症感染组	14	4	7	3	3	1	3
χ^2值		0.436			2.953	0.393	0.259
P值		0.979			0.229	0.822	0.644

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在患者入院后采集空腹外周血，德国SIGMA公司3-18KS型号离心机分离血清，3 000 r/min、半径8 cm、温度4 ℃和时间10 min，上清液即为目标产物，设备经过验证。

1.2.2 检测炎性因子 使用美国热电Multiskan MK3全自动酶标仪测定血清C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，每个指标检测3次，试剂盒在有效期内，RSD不得超过5%。

1.2.3 检测血清miR-497和miR-5787的水平 血清样本使用Trizol法（试剂盒购自美国Invitrogen公司）提取总RNA，吸光度在1.8～2.0方合格，使用逆转录酶将RNA逆转录成cDNA，并将其灭活，具体条件为：15 ℃ 30 min、45 ℃ 30 min和85 ℃ 5 min，美国ABI公司QuantStudio实时荧光定量PCR仪测定血清miR-497和miR-5787，具体反应体系：0.4 μL PCR引物F、0.4 μL PCR引物R、1 μL PCR缓冲液、1 μL dNTP、0.6 μL氯化镁溶液、0.5 U聚合酶，并加水定容至8 μL；反应条件：95 ℃

10 min、95 ℃ 10 s 及 60 ℃ 30 s，共计 45 个循环，miR-5787 序列：上游：5′-GGGCTGGGGCGCGGGGAGGT-3′；下游：5′-GCAGGGGCCATGCTAATCTTCTCTGTATCG-3′；miR-497 序列：上游：5′-ACACTCCAGCTGGGCAGCAGCACACTGTG-3′；下游：5′-CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGACAAACCA-3′；以 U6 为内参，上游：5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′；下游：5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′，计算相对表达量为 $2^{-\triangle\triangle Ct}$。

1.3　统计学方法　应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验；计量资料比较采用单因素方差分析、SNK-q 检验；相关性检验采用 Pearson 相关性分析；多因素分析行 Logistic 回归分析；受试者工作特征（receiver operating characteristic curve，ROC）曲线是将真阳性率（敏感度）作为纵坐标，假阳性率（1－特异度）作为横坐标画出的曲线，曲线下面积（area under the curve，AUC）可以量化诊断试验的整体效能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　3 组炎性因子比较　非感染组血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 低于轻中度感染组和重症感染组，轻中度感染组 CRP、IL-6 和 TNF-α 低于重症感染组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2　3 组炎性因子比较

Table 2　Comparison of inflammatory factors among the three groups

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	CRP(mg/L)	IL-6(mg/L)	TNF-α(ng/L)
非感染组	159	5.34±0.47	19.54±2.40	6.11±0.73
轻中度感染组	29	10.22±1.98*	24.00±3.71*	10.18±1.76*
重症感染组	14	17.87±2.33*#	35.76±3.32*#	15.62±2.01*#
F 值		1 105.413	251.122	638.644
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

* P 值<0.05 与非感染组比较　# P 值<0.05 与轻中度感染组比较（SNK-q 检验）

2.2　3 组血清 miR-497 和 miR-5787 比较　非感染组血清 miR-497 和 miR-5787 低于轻中度感染组和重症感染组，轻中度感染组血清 miR-497 和 miR-5787 低于重症感染组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 3　3 组血清 miR-497 和 miR-5787 比较

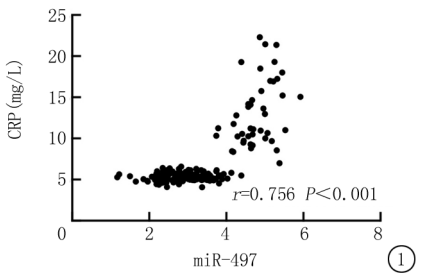
Table 3　Comparison of serum miR-497 and miR-5787 among the three groups

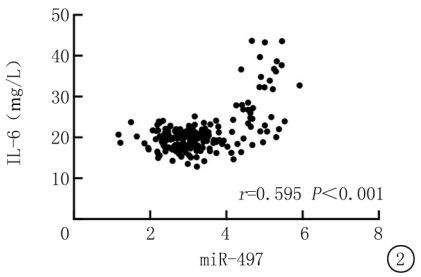
（$\bar{x}\pm s$）

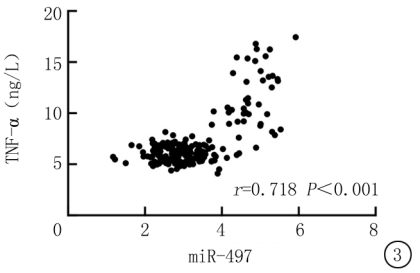
组别	例数	miR-497	miR-5787
非感染组	159	2.87±0.56	7.11±1.09
轻中度感染组	29	4.47±0.49*	15.42±3.02*
重症感染组	14	5.13±0.30*#	30.55±5.00*#
F 值		200.236	1048.134
P 值		<0.001	<0.001

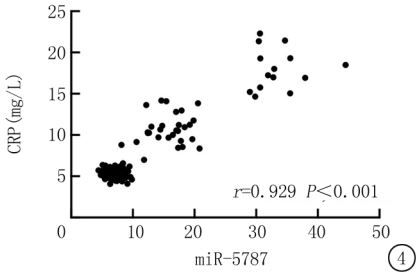
* P 值<0.05 与非感染组比较　# P 值<0.05 与轻中度感染组比较（SNK-q 检验）

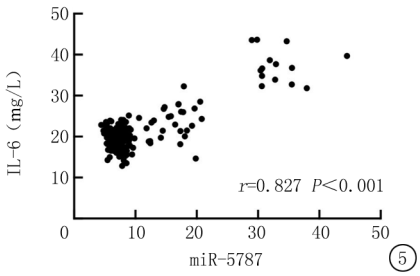
2.3　miR-497 和 miR-5787 与炎性因子相关性分析　血清 miR-497 与血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 呈正相关（$r=0.756$、0.595、0.718，$P<0.001$）；血清 miR-5787 与血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 呈正相关（$r=0.929$、0.827、0.878，$P<0.001$），见图 1～6。











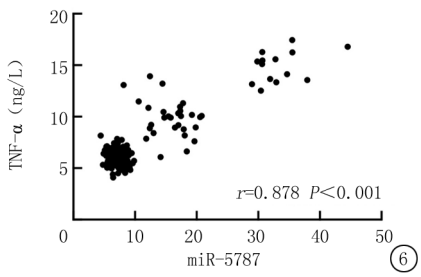


图 1 血清 miR-497 与 CRP 相关性

Figure 1 Correlation between serum miR-497 and CRP

图 2 血清 miR-497 与 IL-6 相关性

Figure 2 Correlation between serum miR-497 and IL-6

图 3 血清 miR-497 与 TNF-α 相关性

Figure 3 Correlation between serum miR-497 and TNF-α

图 4 血清 miR-5787 与 CRP 相关性

Figure 4 Correlation between serum miR-5787 and CRP

图 5 血清 miR-5787 与 IL-6 相关性

Figure 5 Correlation between serum miR-5787 and IL-6

图 6 血清 miR-5787 与 TNF-α 相关性

Figure 6 Correlation between serum miR-5787 and TNF-α

2.4 Logistic 回归分析 以单因素差异有统计学意义的指标为自变量，以是否发生肺部感染为因变量，赋值见表 4，行 Logistic 回归分析，结果显示，miR-497（OR＝1.824，95%*CI*：1.473～2.258）和 miR-5787（OR＝2.034，95%*CI*：1.234～3.353）是重症脑卒中发生肺部感染的影响因素（$P<0.05$），模型为 logit(P)＝－0.502＋0.601X1＋0.710X2，其中 X1 代表 miR-497，X2 代表 miR-5787，见表 5。

表 4 变量赋值

Table 4 Variable assignment

因素	赋值
是否发生肺部感染	否＝0，是＝1
miR-497	连续变量
miR-5787	连续变量
CRP	连续变量
IL-6	连续变量
TNF-α	连续变量

表 5 肺部感染发生 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of pulmonary infection

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	OR 值	95%*CI*
miR-497	0.601	0.109	30.402	＜0.001	1.824	1.473～2.258
miR-5787	0.710	0.255	7.752	0.005	2.034	1.234～3.353
常数项	－0.502	0.187	7.206	—	—	—

2.5 诊断效能 ROC 结果显示，miR-497 诊断的临界值为 3.55，其对应的敏感度为 69.77%，特异度为 71.07%，AUC 为 0.801（95%*CI*：0.750～0.852）；miR-5787 诊断的临界值为 10.27，其对应的敏感度为 74.42%，特异度为 69.81%，AUC 为 0.760（95%*CI*：0.707～0.812）；回归分析（2.4 中的 Logistic 回归分析结果）敏感度为 86.05%，特异度为 83.02%，AUC 为 0.869（95%*CI*：0.831～0.907），见图 7。

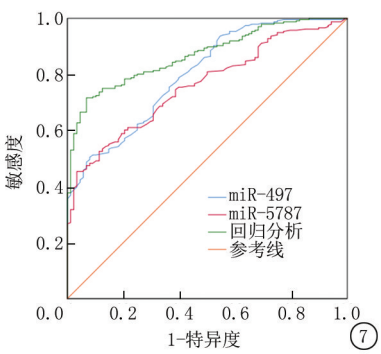


图 7 肺部感染诊断效能 ROC 曲线图

Figure 7 ROC curve of diagnostic efficacy for pulmonary infection

3 讨　论

脑卒中是老年人常见的急性脑血管疾病，分为出血性和缺血性2种类型，近年来，随着人口老龄化问题加剧，脑卒中的发病率逐年上升，给患者的身心健康造成了严重影响，并且这一趋势已得到广泛研究的支持[13]。脑卒中后常常引发其他脏器疾病，尤其是肺部感染，其中肺部感染是最常见的继发感染形式，因此，如何筛选有效且适当的分析指标，降低老年脑卒中患者继发肺部感染的风险，已成为临床医师关注的重点问题，也是降低病死率的关键环节[14]。miRNA作为一类短小的非编码RNA分子，具备调控基因表达的能力，引起了研究人员的广泛兴趣。为了更深入地了解这个问题，研究人员对重症脑卒中患者的血清样本进行了详细分析，显示miR-497和miR-5787在肺部感染的发生中扮演重要的预测角色，通过检测这些miRNA的表达水平，有可能提前识别高风险患者，并及时采取干预措施，降低肺部感染的发生率[15]。

近年来，随着医学界对重症脑卒中的深入研究，肺部感染已成为威胁患者预后的重要危险因素，常由细菌、病毒或真菌引起，导致肺组织发生炎症反应，当重症脑卒中患者发生肺部感染时，免疫系统会启动炎症反应以应对感染，包括炎性细胞的浸润、炎性介质的释放和炎性信号通路的激活，即临床可通过炎性因子评估患者肺部感染严重程度，但特异度差，极易造成误诊[16-17]。研究[18]显示，重症脑卒中患者的脑组织中存在大量mRNA的表达异常，这些异常的mRNA表达涉及多个生物学过程和通路，如神经炎症反应、细胞凋亡、神经保护、神经递质代谢等。本研究结果显示，非感染组、轻中度感染组和重症感染组血清miR-497和miR-5787差异有统计学意义，非感染组血清miR-497和miR-5787明显低于轻中度感染组和重症感染组，轻中度感染组血清miR-497和miR-5787明显低于重症感染组，且血清miR-497与血清CRP、IL-6和TNF-α呈正相关（$r=0.756$、0.595、0.718，$P<0.001$）；血清miR-5787与血清CRP、IL-6和TNF-α呈正相关（$r=0.929$、0.827、0.878，$P<0.001$），即血清miR-5787和miR-497与炎症反应相关，进一步比较二者在重症脑卒中肺部感染预测价值，提示单一检测可有效预测肺部感染发生，且Logistic回归分析联合诊断可提高肺部感染阳性检出率，分析认为，miR-497可能调节与免疫和炎症相关的基因表达，调节免疫细胞的增殖、分化、细胞因子的产生，并释放炎症介质，激活炎症通道，使重症脑卒中患者更容易发生肺部感染[19]。王丛萌等[20]证实，miR-5787的表达水平可能受到脑卒中引起的神经炎症、细胞应激和氧化应激等因素的调控，并可通过调控相关基因的表达来影响神经元的生存和功能恢复，临床可通过监测血清miR-497和miR-5787的表达，以预测肺部感染发生，改善预后。此外，本研究结果显示，3组在慢性阻塞性肺疾病病史、吸烟史、糖尿病史和卧床等一般资料特征上分布相似，可能与样本量不足相关，仍需进一步扩充研究样本，并纳入多中心样本。

综上所述，血清miR-497和miR-5787在重症脑卒中患者中异常高表达，且与肺部感染严重程度呈现正相关，并可应用于预测重症脑卒中肺部感染，值得临床进一步研究并推广。

[参考文献]

[1] Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, et al. Incidence of ischemic stroke in patients with asymptomatic severe carotid stenosis without surgical intervention [J]. JAMA, 2022, 327(20): 1974-1982.

[2] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15.

[3] Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 127.

[4] Wen SW, Shim R, Hall P, et al. Lung imaging reveals stroke-induced impairment in pulmonary intravascular neutrophil function, a response exacerbated with aging [J]. J Immunol, 2022, 208(8): 2019-2028.

[5] DeLong JH, Ohashi SN, O'Connor KC, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke[J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(5): 625-648.

[6] Duris K, Jurajda M. Evolutionary concept of inflammatory response and stroke[J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 98-104.

[7] Huang Q, Xia J. Influence of the gut microbiome on inflammatory and immune response after stroke [J]. Neurol Sci, 2021, 42(12): 4937-4951.

[8] Zhong C, Yin C, Niu G, et al. MicroRNA miR-497 is closely associated with poor prognosis in patients with cerebral ischemic stroke[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2851-2862.

[9] Bao ZC, Zhang SG, Li XL. MiR-5787 attenuates macrophages-mediated inflammation by targeting TLR4/NF-κB in ischemic cerebral infarction[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(3): 363-370.

[10] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline[J]. Eur

Respir J,2020,56(1):2000535.

[11] Haaksma ME,Smit JM,Heldeweg MLA,et al. Extended lung ultrasound to differentiate between pneumonia and atelectasis in critically Ⅲ patients:A diagnostic accuracy study[J]. Crit Care Med,2022,50(5):750-759.

[12] Powers WJ,Rabinstein AA,Ackerson T,et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke:2019 Update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke:a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke,2019,50(12):e344-e418.

[13] Scheitz JF,Sposato LA,Schulz-Menger J,et al. Stroke-heart syndrome:recent advances and challenges[J]. J Am Heart Assoc,2022,11(17):e026528.

[14] Liampas A,Zis P,Hadjigeorgiou G,et al. Selenium,stroke,and infection:a threefold relationship:where do we stand and where do we go? [J]. Nutrients,2023,15(6):1405.

[15] Thapa K,Shivam K,Khan H,et al. Emerging targets for modulation of immune response and inflammation in stroke [J].Neurochem Res,2023,48(6):1663-1690.

[16] Simats A,Liesz A. Systemic inflammation after stroke:implications for post-stroke comorbidities[J]. EMBO Mol Med,2022,14(9):e16269.

[17] Cai W,Hu M,Li C,et al. FOXP3^{+} macrophage represses acute ischemic stroke-induced neural inflammation [J]. Autophagy,2023,19(4):1144-1163.

[18] Bub A,Brenna S,Alawi M,et al. Multiplexed mRNA analysis of brain-derived extracellular vesicles upon experimental stroke in mice reveals increased mRNA content with potential relevance to inflammation and recovery processes[J]. Cell Mol Life Sci,2022,79(6):329.

[19] Zhai Y,Zhu Z,Li H,et al. miR-195 and miR-497 in acute stroke and their correlations with post-stroke cognitive impairment[J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13(12):3092-3099.

[20] 王丛萌,刘超,石秋艳.HIF-1α 和 miR-5787 及 miR-133 在脑梗死肺部感染患者的表达水平及红细胞免疫与炎症反应变化[J].热带医学杂志,2022,22(5):656-659,710.

（本文编辑:何祯）