

新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清中 lncRNA H19 和 miR-19a 的表达及临床意义

翟丽娜, 张晓丽, 闫丽娟, 翟淑芬, 平莉莉

(邯郸市中心医院新生儿科, 河北 邯郸 056000)

[摘要]目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清中长链非编码 RNA H19(lncRNA H19)和 miR-19a 的表达情况及临床意义。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2019 年 9 月邯郸市中心医院收治的 93 例 HIE 患儿为研究对象(HIE 组),根据 HIE 严重程度将患儿分为轻症组 48 例、中症组 29 例和重症组 16 例,选择同期在院健康新生儿 85 例为对照组;采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平,并进行新生儿神经行为评分(NBNA);采用 Pearson 相关性分析患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 的相关性,以及二者分别与 NBNA 评分的关系。对患儿进行两年的随访,根据随访结果将其分为预后良好组 72 例与预后不良组 21 例;再根据血清 lncRNA H19、miR-19a 水平的平均值将其分为高表达和低表达,分析血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平与 HIE 患儿预后的关系。**结果** HIE 组患儿血清 lncRNA H19 水平明显高于对照组,而 miR-19a 水平明显低于对照组,经比较差异均具有统计学意义(t 值分别为 22.144、21.842, $P < 0.05$)。轻度组、中度组、重度组 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平及 NBNA 评分比较,差异均有统计学意义(F 值分别为 38.363、131.168、136.265, $P < 0.05$)。lncRNA H19 与 miR-19a 存在结合位点;Pearson 相关性分析显示,HIE 患儿血清 lncRNA H19 与 miR-19a 水平呈显著负相关($r = -0.524, P = 0.000$)。HIE 患儿血清 lncRNA H19 水平与 NBNA 评分呈显著负相关($r = -0.608, P = 0.000$),miR-19a 水平与 NBNA 评分呈显著正相关($r = 0.535, P = 0.000$)。HIE 患儿血清 lncRNA H19 高表达的预后良好率明显低于低表达,血清 miR-19a 高表达的预后良好率明显高于低表达,经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 6.561、4.736, $P < 0.05$)。**结论** 新生儿 HIE 患儿的血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平呈异常表达,其水平与 NBNA 评分相关,二者可反映 HIE 患儿疾病严重程度及预后情况。

[关键词] 新生儿;缺氧缺血性脑病;长链非编码 RNA H19;微小 RNA-19a;神经行为评分

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.02.012

[中图分类号] R174

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)02-0083-06

Expressions and clinical significance of lncRNA H19 and miR-19a in serum of neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHAI Lina, ZHANG Xiaoli, YAN Lijuan, ZHAI Shufen, PING Lili

(Department of Neonatology, Handan Municipal Central Hospital, Hebei Handan 056000, China)

[Abstract] Objective To explore expressions of long non-coding RNA H19 (lncRNA H19) and microRNA-19a (miR-19a) in serum of neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) and their clinical significance. **Methods** A total of 93 neonates with HIE who admitted to Handan Municipal Central Hospital from February 2017 to September 2019 were selected as research subjects. According to severity of HIE, the neonates were divided into three groups: mild HIE group (48 cases), moderate HIE group (29 cases) and severe HIE group (16 cases). 85 healthy neonates in our hospital in the same period were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) was applied to detect serum lncRNA H19 and miR-19a levels. Neonatal Behavior Neurological Assessment (NBNA) was performed on all neonates. Pearson correlation analysis was used to analyze correlations between serum lncRNA H19 and miR-19a levels, and relationship between the two indexes and the NBNA scores. **Results** Compared with the control group, the serum lncRNA H19 level of the neonates in the HIE group was higher, while the miR-19a level was lower, and the differences were significant ($t = 22.144$ and 21.842 respectively, both $P < 0.05$). Moreover, the serum lncRNA H19 level elevated with increase in severity of HIE, and the serum miR-19a level and NBNA score lowered with decrease in severity of HIE (all $P < 0.05$). There were significant differences in serum expression levels of lncRNA H19 and miR-19a and NBNA scores among the mild HIE group, the moderate HIE group and the severe HIE group ($F = 38.363, 131.168$

[收稿日期] 2023-04-16

[基金项目] 河北省重点研发计划自筹项目(182777236)

[作者简介] 翟丽娜(1983—),女,主治医师,硕士,主要从事新生儿神经系统疾病的研究。

[通讯作者] 平莉莉,主任医师。

and 136.265 respectively, all $P < 0.05$). The bioinformatics website ENCORI showed that lncRNA H19 and miR-19a had common binding sites. Pearson correlation analysis shown that the serum lncRNA H19 level was negatively correlated with the serum miR-19a level and NBNA scores ($r = -0.524$ and -0.608 respectively, both $P = 0.000$), while the serum miR-19a level was positively correlated with NBNA scores ($r = 0.535$, $P = 0.000$). The good prognosis rate of these neonates in the high lncRNA H19 expression group was significantly lower than that in the low lncRNA H19 expression group, and the good prognosis rate of these neonates in the high miR-19a expression group was significantly higher than that in the low miR-19a expression group, the differences were both significant ($\chi^2 = 6.561$ and 4.736 respectively, both $P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA H19 and miR-19a abnormally expressed in the neonates with HIE, and their serum expression levels are related to NBNA scores. The expression levels of lncRNA H19 and miR-19a in serum can reflect severity of the disease and prognosis of the neonates with HIE.

[Key words] neonate; hypoxic-ischemic encephalopathy; long non-coding RNA H19; microRNA-19a; behavior neurological assessment

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是临床中常见的脑损伤相关疾病之一,主要是由于围生期新生儿发生窒息而造成的脑部缺氧、缺血所引起的脑损伤,该疾病可使患儿发生一系列的并发症,甚至死亡^[1]。据统计,中国每年新生儿发生 HIE 的概率为活产儿的 3%~6%,对患儿生活质量造成了严重的影响^[2]。因此,寻找简便、准确的生物标志物对 HIE 的临床监测和预后具有重要的意义。

长链非编码 RNA(lncRNA)的异常表达与多种疾病的发生密切相关^[3]。H19 位于人类第 11 号染色体上,在胚胎发育中呈高表达水平,出生后恢复低表达水平^[4]。H19 在冠状动脉疾病^[5]、脑卒中^[6]等血管疾病中的关键作用已被证实。微小 RNA(miRNA)是一类长为 22~25nt 的内源性小 RNA,可调控人类约 30% 的基因表达,参与细胞的增殖、分化、凋亡、炎症反应、机体代谢等重要生理病理过程^[7]。微小 RNA-19a(miR-19a)是 miRNA 家族中重要的一员。Mayer 等^[8]研究表明,miR-19a 低表达的慢性冠状动脉患者的死亡风险较高表达患者明显增加。另有研究发现,miR-19a 在心肌梗死组织样本中表达降低,其在心血管疾病中发挥治疗作用^[9]。但 lncRNA H19、miR-19a 在新生儿 HIE 中的相关研究较为少见。因此,本研究探讨了新生儿 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 的表达变化情况及临床意义,旨在为准确地评估新生儿 HIE 的进展状况及预后提供方便、特异性强的血清标志物。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 2 月至 2019 年 9 月邯郸市中心医院收治的 93 例新生儿 HIE 患儿为研究对象,将其分

为 HIE 组,根据 HIE 严重程度^[10]将其分为轻症组 48 例、中症组 29 例和重症组 16 例;选择同期在院健康新生儿 85 例为对照组。

在 93 例 HIE 组患儿中,男 49 例,女 44 例;胎龄为 36~42 周,平均 (38.84 ± 1.86) 周;顺产 48 例,剖宫产 45 例;体重为 2.56~3.64 kg,平均 (3.02 ± 0.43) kg。在 85 例对照组患儿中,男 48 例,女 37 例;胎龄为 37~42 周,平均 (39.15 ± 2.05) 周;顺产 49 例,剖宫产 36 例;体重为 2.60~3.72 kg,平均 (3.11 ± 0.46) kg。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①新生儿 HIE 患儿均符合 HIE 诊断标准^[11];②出生 24h 内发病;③一般临床资料和随访资料完整。

排除标准:①患有先天性遗传疾病;②合并心、肺异常;③合并脑部其他疾病;④孕妇妊娠期间患有宫内感染。

本研究已通过邯郸市中心医院医学伦理委员会批准(编号:2017-01083)。本研究中患儿家属均了解并签署知情同意书。

1.3 观察指标

在患儿出生后立即检查 Apgar 评分,共检测五项体征,<4 分为重度窒息,4~6 分为轻度窒息,7~10 分为正常。对新生儿进行神经行为评分(Neonatal Behavior Neurological Assessment, NBNA)^[12],共 20 项,每项 0~2 分,共计 40 分;NBNA 评分<35 分为异常,35~36 分为可疑异常,>36 分为正常。

1.4 方法

1.4.1 样本的采集

在患儿出生 2h 内采集静脉血 3 mL,4℃ 条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清,保存在-80℃冰箱中待检。

1.4.2 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平的检测

在血清样本中加入 Trizol 试剂(武汉纯度生物公司)提取总 RNA,并将 RNA 反转录为 cDNA,进一步行实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)试验,严格按照 2xSYBR Green PCR Master Mix 试剂盒(北京易默生物公司)说明书进行操作。

qRT-PCR 条件:95℃ 预变性 10min,95℃ 30s,60℃ 30s,72℃ 30s,循环 35 次。lncRNA H19 和 miR-19a 的内参分别为 GAPDH 和 U6,引物序列见表 1。相对表达量按照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行计算。

1.5 随访情况

采取电话、微信或门诊的方式,对患儿进行两年时间的随访,截止日期为 2021 年 9 月,期间无失访情况。随访时,若患儿出现 NBNA 评分<35 分、癫痫、瘫痪或死亡中的任意一项,则纳入预后不良^[13],根据随访结果将其分为预后良好组(72 例)与预后不良组

(21 例)。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较行单因素方差分析,采用 SNK- q 检验行进一步比较;计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 Pearson 相关性分析患儿血清 lncRNA H19 与 miR-19a 的相关性,以及二者分别与 NBNA 评分的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIE 组与对照组患儿一般资料的对比

HIE 组与对照组患儿性别和分娩途径的比例,以及胎龄、体重比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);HIE 组患儿 Apgar 评分明显低于对照组,经比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 Primers' sequences of qRT-PCR

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
lncRNA H19	GGAGTCTGGCAGGAGTGATG	ACCAAAAGTGACCGGGATGA
GAPDH	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG
miR-19a	CCAGCGTGTGCAAATCT	AGCAGGGTCCGAGGTATTC
U6	GAGTACATCTTCAAGCCATCCTG	TGCTCTATCTTTCTTTGGTCTGC

表 2 HIE 组与对照组患儿一般资料的比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]
Table 2 Comparison of general information of the neonates between the HIE group and the control group [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	例数(n)	性别		胎龄(周)	分娩途径		体重(kg)	Apgar 评分(分)
		男	女		顺产	剖宫产		
HIE 组	93	49(52.69)	44(47.31)	38.84±1.86	48(51.61)	45(48.39)	3.02±0.43	4.58±1.26
对照组	85	48(56.47)	37(43.53)	39.15±2.05	49(57.65)	36(42.35)	3.11±0.46	8.63±1.35
χ^2/t		0.256		1.058	0.654		1.349	20.702
P		0.613		0.292	0.419		0.179	0.000

2.2 HIE 组与对照组患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平的对比

HIE 组患儿血清 lncRNA H19 水平明显高于对照组,而 miR-19a 水平明显低于对照组,经比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 不同严重程度 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平及 NBNA 评分的对比

患儿血清 lncRNA H19 水平随着 HIE 严重程度

的加重而升高,miR-19a 水平及 NBNA 评分随着 HIE 严重程度的加重而降低,轻度组、中度组、重度组 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平及 NBNA 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

两两组间比较显示:轻度组 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平及 NBNA 评分分别与中度组、重度组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);中度组 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和

miR-19a 水平及 NBNA 评分与重度组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 HIE 组与对照组患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum H19 and miR-19a levels of the neonates between the HIE group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	lncRNA H19/GAPDH	miR-19a/U6
HIE 组	93	2.17±0.43	0.56±0.09
对照组	85	1.03±0.21	1.02±0.18
<i>t</i>		22.144	21.842
<i>P</i>		0.000	0.000

表 4 不同严重程度 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平及 NBNA 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum lncRNA H19 and miR-19a levels of the neonates and NBNA scores in children with different levels of HIE severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	lncRNA H19/GAPDH	miR-19a/U6	NBNA 评分(分)
轻度组	48	1.81±0.39	0.71±0.11	34.18±4.27
中度组	29	2.39±0.44	0.46±0.08	26.86±3.65
重度组	16	2.81±0.52	0.32±0.05	15.92±3.07
<i>F</i>		38.363	131.168	136.265
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000
<i>t</i> ₁		8.114	16.092	11.276
<i>P</i> ₁		<0.05	<0.05	<0.05
<i>t</i> ₂		11.398	20.452	22.917
<i>P</i> ₂		<0.05	<0.05	<0.05
<i>t</i> ₃		4.438	6.806	12.727
<i>P</i> ₃		<0.05	<0.05	<0.05

注:*F*、*P* 为轻度组与中度组及重度组比较;*t*₁、*P*₁ 为轻度组与中度组比较;*t*₂、*P*₂ 为轻度组与重度组比较;*t*₃、*P*₃ 为中度组与重度组比较。

2.4 HIE 患儿血清 lncRNA H19 与 miR-19a 水平的关系

在中山大学开发的生物信息网站 ENCORI 中(<https://rnasysu.com/encori/>)显示,lncRNA H19 与 miR-19a 存在结合位点,见图 1;进一步行 Pearson 相关性分析,结果显示,HIE 患儿血清 lncRNA H19 与 miR-19a 水平呈显著负相关($r = -0.524, P = 0.000$),见图 2。

2.5 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平与 NBNA 评分的相关性分析

HIE 患儿血清 lncRNA H19 水平与 NBNA 评分呈显著负相关($r = -0.608, P = 0.000$),miR-19a 水平与 NBNA 评分呈显著正相关($r = 0.535, P = 0.000$),见图 3。



图 1 lncRNA H19 与 miR-19a 的结合位点

Fig.1 Binding sites between lncRNA H19 and miR-19a

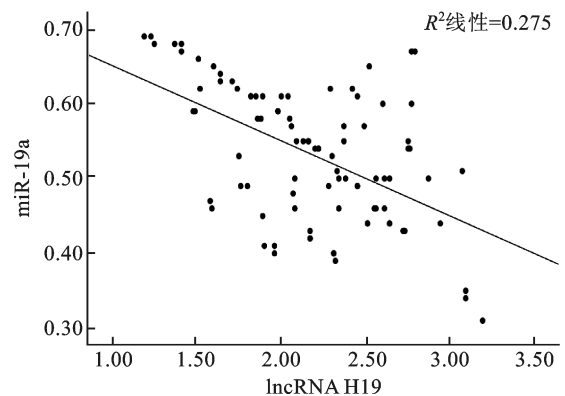
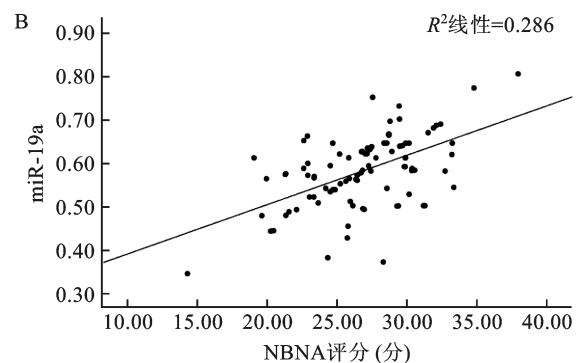
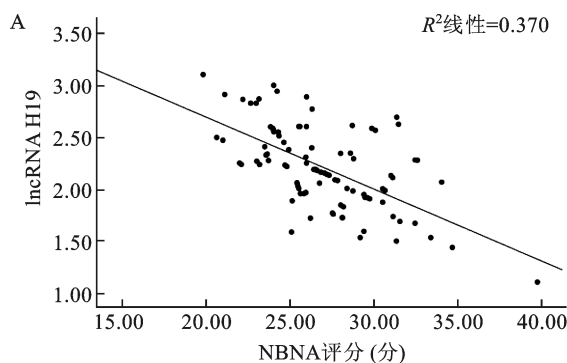


图 2 lncRNA H19 与 miR-19a 的相关性

Fig.2 Pearson correlation between serum lncRNA H19 level and serum miR-19a level



注:A 为 HIE 患儿血清 lncRNA H19 水平与 NBNA 评分的相关性;B 为 HIE 患儿血清 miR-19a 水平与 NBNA 评分的相关性。

图 3 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平与 NBNA 评分的相关性

Fig.3 Correlations of serum lncRNA H19 and miR-19a levels with NBNA scores in the neonates with HIE

2.6 HIE 患儿血清 lncRNA H19 和 miR-19a 水平与预后的关系

根据血清 lncRNA H19、miR-19a 水平的平均值,将其分为高表达和低表达。对 HIE 患儿进行两年时间的随访,其中预后良好组 72 例,预后不良组

21 例。HIE 患儿血清 lncRNA H19 高表达的预后良好率为 66.67%,显著低于低表达预后良好率的 88.89%;HIE 患儿血清 miR-19a 高表达的预后良好率为 86.96%,显著高于低表达预后良好率的 68.09%,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 HIE 患儿血清 lncRNA H19、miR-19a 不同表达水平预后良好率的比较[n(%)]

Table 5 Comparison of good prognosis rate among the neonates with HIE and different serum expression levels of lncRNA H19 and miR-19a [n(%)]

组别	例数(n)	lncRNA H19		miR-19a	
		高表达(n=48)	低表达(n=45)	高表达(n=46)	低表达(n=47)
预后良好组	72	32(66.67)	40(88.89)	40(86.96)	32(68.09)
预后不良组	21	16(33.33)	5(11.11)	6(13.04)	15(31.91)
χ^2		6.561		4.736	
P		0.010		0.030	

3 讨论

新生儿窒息导致的缺氧、缺血是 HIE 发生的主要原因,该疾病可造成不同程度的脑性瘫痪、癫痫等脑部疾病发生,严重者甚至发生死亡^[14]。目前,临床上针对 HIE 的进展判定主要是通过 CT、MRI 等方式,但多次辐射可对患儿造成不可避免的二次损伤,且存在假阳性情况,特异性低^[15]。抓住治疗时间窗可减少 HIE 发展为永久脑损伤的风险。因此早期监测及治疗对提高患儿的预后效果是十分重要的。

3.1 对 lncRNA H19 的研究进展及本研究结果

lncRNA 最初被认为是基因中的“噪音”,随着深入研究发现,lncRNA 在多种生物学功能中发挥着重要作用,其过度表达或缺失与疾病的发生密不可分^[16]。H19 为 lncRNA 家族中最早发现的基因之一,具有高保守性及同源性,在胚胎发育、个体发育中具有关键作用^[17]。李鹏飞等^[18]研究发现,急性缺血性脑卒中患者单个核细胞中 lncRNA H19 水平明显升高。本研究显示,与对照组相比,HIE 组患儿血清 lncRNA H19 水平明显升高,且 lncRNA H19 水平随着 HIE 严重程度的加重而升高,其与 NBNA 评分呈负相关。这提示 lncRNA H19 参与了 HIE 的发生及病理发展,其可反映 HIE 疾病的进展程度。本研究随访结果发现,lncRNA H19 高表达患儿预后良好率显著低于低表达。这提示可通过及时监测 HIE 水平的变化预测患儿的预后情况,并制定合理的治疗方案,降低致死率。

3.2 对 miR-19a 的研究进展及本研究结果

miRNA 是一类具有高度保守性的内源性小

RNA,通过与对应的靶基因相结合而调控基因的表达,虽然 miRNA 只占基因组的 2%,但参与许多疾病的发生,且 miRNA 在血液中稳定存在,具有可多次重复检测的优点^[19]。miR-19a 在神经系统疾病和血管疾病中发挥着关键作用。Fang 等^[20]研究表明,在脑缺血损伤小鼠模型中,组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)升高,miR-19a 表达下调,其机制可能是过表达的 HDAC3 通过抑制 miR-19a 表达来激活 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3(JAK1/STAT3)信号通路,进而促进细胞凋亡。Xiao 等^[21]研究发现,缺血性卒中患者、MCAO/R 大鼠模型和 OGD 神经元细胞模型中 lncRNA H19 水平均明显升高,敲低 lncRNA H19 可减轻氧糖剥夺神经元细胞的凋亡,减轻 MCAO/R 大鼠脑梗塞体积和神经元凋亡,并且证明了可通过 lncRNA H19/miR-19a/Id2 轴调节缺氧诱导的神经元凋亡。Gao 等^[22]研究表明,在缺血再灌注(I/R)脑组织中,lncRNA H19 表达上调而 miR-19a 下调,其机制可能是通过 H19/miR-19a-3p/蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)轴来调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)通路,从而激活氧化应激和细胞凋亡,加重脑组织损伤。本研究显示,HIE 组患儿血清 miR-19a 水平较对照组明显降低,且 miR-19a 水平随着 HIE 严重程度的加重而降低,其与 NBNA 评分呈正相关。这提示 miR-19a 可能在 HIE 的发生、发展中发挥保护作用。本研究显示,lncRNA H19 与 miR-19a 存在结合位点,进一步行 Pearson 相关性分析显示,HIE 患儿血清 lncRNA H19 与 miR-19a 水平呈显著负相

关。这提示二者可能存在靶向关系,共同参与了HIE的发生。另外,本研究还发现,miR-19a高表达患儿预后良好率更高。这提示在临床中应加强对HIE患儿血清miR-19a水平的监测,对低表达患儿应采取重点干预,以减轻脑组织的损伤。

综上所述,新生儿HIE患儿血清lncRNA H19和miR-19a水平呈异常表达,其水平与NBNA评分密切相关,二者可反映HIE患儿疾病严重程度及预后情况。本研究后续将继续扩大样本量,并开展多中心研究,进一步验证本研究结果,为血清lncRNA H19和miR-19a作为HIE患儿疾病严重程度及预后的评估指标提供更充分的理论依据。另外,本研究也将增加基础实验,探究血清lncRNA H19和miR-19a在HIE中的详细作用机制,为HIE的机制研究提供基础数据。

[参考文献]

- [1]姜淑萍,朱洪斌,刘芳,等.新生儿缺氧缺血性脑病血清HMGB1、脂蛋白a水平变化及临床意义[J].中国医药导报,2021,18(8):25-28.
- [2]刘启星,骆冠毅,王斌.血清IL-6、TNF- α 水平在新生儿缺氧缺血性脑病诊断中的临床意义[J].中国医学创新,2020,17(34):151-154.
- [3]洪春永,林进皇,林庆金,等.急性缺血性脑卒中患者血清LncRNA CAI2表达水平及临床意义[J].广西医学,2019,41(23):2998-3001.
- [4]韦婉,李国忠.长链非编码RNA H19参与缺血性脑卒中的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2021,38(1):77-79.
- [5]Xiong G, Jiang X, Song T. The overexpression of lncRNA H19 as a diagnostic marker for coronary artery disease [J]. Rev Assoc Med Bras(1992), 2019, 65(2):110-117.
- [6]陈江波,李时光,冯丽君,等.长链非编码RNA H19对缺血性脑卒中神经元SH-SY5Y细胞活力与自噬影响的探究[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(12):1318-1321.
- [7]Oh J G, Lee P, Gordon R E, et al. Analysis of extracellular vesicle miRNA profiles in heart failure [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(13):7214-7227.
- [8]Mayer O Jr, Seidlerová J, Černá V, et al. The low expression of circulating microRNA-19a represents an additional mortality risk in stable patients with vascular disease [J]. Int J Cardiol, 2019, 289(1):101-106.
- [9]Fu Q, Mo T R, Hu X Y, et al. miR-19a mitigates hypoxia/reoxygenation-induced injury by depressing CCL20 and inactivating MAPK pathway in human embryonic cardiomyocytes [J]. Biotechnol Lett, 2021, 43(2):393-405.
- [10]巴瑞华,毛健.新生儿缺氧缺血性脑病磁共振影像学评分与临床分度的相关性研究[J].中国当代儿科杂志,2018,20(2):83-90.
- [11]中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J].中华儿科杂志,2005,43(8):584.
- [12]Wang B, Liu J, Liu B, et al. Prenatal exposure to arsenic and neurobehavioral development of newborns in China [J]. Environ Int, 2018, 121(Pt1):421-427.
- [13]张晋雷,薄延桥.新生儿缺氧缺血性脑病血清miR-15b、miR-424表达水平及其临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(22):3876-3879.
- [14]罗蓉,解丽洁,沈嵩喻,等.血清GM-CSF HMGB1联合检测对新生儿缺氧缺血性脑病预后的预测价值[J].安徽医学,2021,42(11):1240-1244.
- [15]李晓炎,常进华,陈梦南,等.血清GFAP、HMGB1变化与新生儿缺氧缺血性脑病患儿临床预后的关系分析[J].实用中西医结合临床,2021,21(15):117-118.
- [16]张东伟,蓝冰,蔡双启,等.lncRNA HOTTIP通过miR-637/KLK4轴促进肺癌SPC-A-1细胞的恶性生物学行为[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(10):961-968.
- [17]Ren J, Ding L, Zhang D, et al. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19 [J]. Theranostics, 2018, 8(14):3932-3948.
- [18]李鹏飞,王蕾,李帆,等.lncRNA H19和lncRNA GAS5在急性缺血性脑卒中的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):531-534.
- [19]Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, et al. Systematic review of miRNA as biomarkers in alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9):6156-6167.
- [20]Fang H, Li H F, He M H, et al. HDAC3 Downregulation Improves Cerebral Ischemic Injury via Regulation of the SDC1-Dependent JAK1/STAT3 Signaling Pathway Through miR-19a Upregulation [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(7):3158-3174.
- [21]Xiao Z, Qiu Y, Lin Y, et al. Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(11):3585-3600.
- [22]Gao N, Tang H, Gao L, et al. lncRNA H19 Aggravates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Functioning as a ceRNA for miR-19a-3p to Target PTEN [J]. Neuroscience, 2020, 437(1):117-129.

[专业责任编辑:江 逊]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:杨周岐]