【临床研究】

重度颈动脉狭窄患者血浆微 RNA-126 与脑侧支循环相关性研究

施 琴[1]，彭 彬[2]，吴大玉[3]，杨雪莲[3]，周孝雯[4]，李龙宣[3]，黄丙仓[4]，陈 玮[4*]
（1. 上海市浦东新区公利医院全科医学科，上海 200135；2. 上海市浦东新区公利医院中心实验室，上海 200135；
3. 上海市浦东新区公利医院神经内科，上海 200135；4. 上海市浦东新区公利医院影像科，上海 200135）

摘要：目的 探讨血浆微 RNA（microRNA，miR）-126 表达水平预测重度颈动脉狭窄患者脑侧支循环的价值。**方法** 收集上海市浦东新区公利医院 2017 年 1 月到 2019 年 1 月收治的血管超声诊断颈动脉狭窄≥ 70% 患者 55 例，使用全脑数字减影血管造影检测脑侧支循环建立情况，使用定量逆转录聚合酶链反应检测血浆 miR-126-3p 的表达水平；统计学采用多因素 logistic 回归和受试者工作特征（receiver operating characteristic curve，ROC）曲线分析血浆 miR-126-3p 表达水平和脑侧支循环建立相关性。**结果** 男性 32 例，女性 23 例，平均（66.19±7.78）岁，其中 0 级组（无侧支）15 例，1 级组（1 级侧支循环）16 例，2 级组（2 级侧支循环）10 例，3 级组（3 级侧支循环）14 例；另有 55 例健康体检者抽血行 miR-126-3p 水平检测作为对照组。miR-126-3p 在重度颈动脉狭窄和对照组间的总体表达水平存在差异（$P < 0.05$）；3 级组的表达水平高于 0 ～ 2 级组和对照组（$P < 0.05$）；在临床特征方面，3 级组的他汀类药物治疗史比例明显高于 1 ～ 2 级和 0 级组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；把他汀类药物治疗史作为协变量放入多因素 logistic 回归中，ROC 曲线显示 miR-126-3p 对预测脑 3 级侧支循环建立具有较高的价值，曲线下面积为 0.878。**结论** 血浆 miR-126 表达与重度颈动脉狭窄患者的脑 3 级侧支循环建立存在关联，是一种潜在的诊断生物标志物。

关键词：重度颈动脉狭窄；微RNA-126；侧支循环；新生血管；他汀类药物
中图分类号：R972+.6；R543.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）12-1553-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.006

Interrelation between plasma microRNA-126 and cerebral collateral circulation in severe carotid stenosis

SHI Qin[1], PENG Bin[2], WU Dayu[3], YANG Xuelian[3], ZHOU Xiaowen[4], LI Longxuan[3], HUANG Bincang[4], CHEN Wei[4*]
(*1. Department of General Practice, Gongli Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200135, China; 2. Central Laboratory, Gongli Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200135, China; 3. Department of Neurology, Gongli Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200135, China; 4. Department of Radiology, Gongli Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200135, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the value of plasma microRNA（miR）-126 expression in predicting cerebral collateral circulation in patients with severe carotid stenosis. ***Methods*** A total of 55 patients with carotid stenosis≥70% diagnosed by vascular ultrasound from Gongli hospital in Pudong new area, Shanghai from January 2017 to January 2019 were collected. Digital subtraction angiography was used to detected the establishment of cerebral collateral circulation, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction was used to detect the expression of plasma miR-126-3p. Multi-factor logistic regression and receiver operating characteristic（ROC） curve were used to analyze the correlation between the expression of miR-126-3p and the establishment of cerebral collateral circulation. ***Results*** There were 32 males and

收稿日期：2021-10-22；**修回日期：**2022-11-17
作者简介：施琴，副主任医师，研究方向：脑血管病临床研究。
通讯作者：陈玮，副主任医师，研究方向：脑血管病影像诊断及介入治疗。
基金项目：上海市卫健委面上项目（201640396）；上海市医学重点专科资助（ZK2019A08）；上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助（PWZxk2017-26）

23 females, with an average age of(66.19±7.78) years, including 15 cases in grade 0 group(without rami), 16 cases in grade 1 group(grade 1 collateral circulation), 10 cases in grade 2 group(secondary collateral circulation), 14 cases in grade 3 group(tertiary collateral circulation). Another 55 healthy subjects were tested for miR-126-3p as control group. The overall expression level of miR-126-3p was different between severe carotid artery stenosis and control group($P<0.05$). The expression level of grade 3 group was greater than grade 0 - 2 group($P<0.05$). In terms of clinical characteristics, the proportion of statin treatment history in grade 3 group was significantly higher than that in grade 1 - 2 and grade 0 group, with statistical significance($P<0.05$). Combined with the treatment history of statins, ROC curve showed that miR-126-3p had a high value in predicting the establishment of tertiary collateral circulation, the area under the curve was 0.878. ***Conclusion*** Plasma miR-126 expression may be a biomarker of tertiary collateral circulation establishment in patients with severe carotid stenosis.

Key words: severe carotid stenosis; microRNA-126; collateral circulation; neovascularization; statins

重度颈动脉狭窄是指颈动脉狭窄程度≥ 70%，是缺血性脑卒中的重要危险因素[1-2]，因此，及时、有效的临床干预十分必要[3]。然而，临床上预防性的颈动脉内膜切除术和颈动脉支架置入术对于无症状颈动脉狭窄患者的获益程度倍受争议，因为适当的药物治疗（包括他汀类药物和抗血小板药物）同样可降低脑卒中的发生风险[4]。另一方面，研究显示，脑内建立侧支循环及新生血管的分级程度决定了缺血性脑卒中的发生发展、治疗及预后[5]，因此，如何早期预测重度颈动脉狭窄患者脑内侧支循环 / 血管新生状况，是制定后续治疗方案和判断预后的关键，而对于脑卒中高发生风险的患者，精准实施药物强化治疗或侵入性手术治疗十分必要[6]。

微 RNA(microRNA，miR) 是一类长度为 18 ～ 25 个核苷酸的非蛋白编码小分子 RNA，在细胞内具有多种重要调节作用。近年研究表明，miR 在血管形成的调控中发挥着重要作用，特别是 miR-126[7]。上海公利医院神经内科团队发现在急性脑梗死早期血清中，一组 miR 水平间接反映脑梗死患者脑内侧支循环的状况，其中 miR-126 具有促血管新生的作用，是急性脑梗死侧支循环建立的影响因素之一[8]。但 miR-126 与颈动脉重度狭窄后脑内侧支循环的建立是否存在关联尚不清楚。本研究通过收集颈动脉狭窄≥ 70% 的患者，采用定量逆转录聚合酶链反应（quantitative reverse transcription polymerase chain reaction，qRT-PCR）技术检测外周血 miR-126-3p 表达水平，数字减影血管造影（digital subtraction angiography，DSA）评估脑侧支循环形成状况，评价 miR-126 表达与大脑侧支循环间的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究连续纳入 2017 年 1 月至 2019 年 1 月上海市浦东新区公利医院神经内科收治的单侧重度颈动脉狭窄（≥ 70%）患者 55 例，对照组来自本院同期健康体检者 55 例。

样本量计算：以 miR-126 为例计算本研究所需样本量，根据已有文献[9] 中 miR-126 在侧支循环分组中的表达情况[(14.76±11.91)pg/ml 比 (8.17±4.45)pg/ml]，power 设为 0.9，α 设为 0.05，在 PASS 软件中用分组 t 检验样本量计算模块计算得到需要病例和对照组各 41 例。本研究的最后检测结果，将 miR-126 在不同侧支循环分组的表达量的均值和标准差输入 PASS 的 power 计算模块，得到本研究的实际 power 为 0.97。因此本研究的样本量满足研究设计设定的 power，支持最后的结论。

纳入标准：入组患者经门急诊或体检时由超声诊断发现单侧重度颈动脉狭窄（≥ 70%），经神经内科评估为脑卒中高发生风险人群收治入院，包括症状性颈动脉狭窄和无症状颈动脉狭窄患者，狭窄多位于颈总动脉分叉和颈内动脉起始部，以及伴随脑前循环血管多发串联病变。

排除标准：经 CT、MRI 和脑血管 DSA 诊断为

椎基底动脉（后循环系统）狭窄、颅内血管畸形及动脉瘤、脑肿瘤的患者，同时排除的还有全身感染、肿瘤、自身免疫性疾病和严重肝肾功能障碍患者。

本研究获得本院伦理委员会批准［(2016) 公利医院伦理审查号 glll-24］。

1.2 脑血管检查和 miR 检测

1.2.1 脑血管 DSA 检查及脑侧支循环分级

为了明确颈动脉重度狭窄后颅内血管的代偿情况，在征得患者及家属同意后，行全脑 DSA 造影 / 治疗，所有研究对象或其家属均签署知情同意书。股动脉穿刺采用改良 Seldinger 技术，主动脉弓血管造影采用 5-F 猪尾状导管，观察主动脉弓大血管开口后，随后再使用 5-F 单弯导管通过双侧颈总动脉和锁骨下动脉，对颈动脉及椎动脉分别进行正侧位造影及颅内血管造影，评估脑血管代偿情况，随后 2 名高年资影像医师对血管造影结果进行独立评估。脑内侧支循环建立依据《缺血性卒中侧支循环评估与干预中国指南 (2017)》[10]：0 级为无侧支循环形成；1 级侧支循环为通过大脑动脉环的血流代偿，是最重要的代偿途径；2 级侧支循环为通过眼动脉、软脑膜吻合支及其他相对较小的侧支与侧支吻合支之间实现的血流代偿；3 级侧支循环属于新生血管，多在缺血后一段时间才形成。由此分成 0、1、2 及 3 级这 4 组，同一患者如有多级别侧支血管同时开放，则归入高级别组内。

1.2.2 miR-126-3p 检测

抽取患者外周静脉血 6 ml，根据 qRT-PCR 检测操作手册，以 2 000 ～ 12 800 rpm 多次离心，分离血浆保存于 −80 ℃冰箱中备用。使用 TRIzol 试剂（美国赛默飞世尔科技公司）提取血浆总 RNA，使用 TaqMan microRNA 逆转录试剂盒（美国赛默飞世尔科技公司）进行 qRT-PCR 检测 miR-126-3p 的表达水平。每位患者的外周血样本均重复检测 3 次。

1.3 其他临床特征

详细采集患者的临床资料，包括性别、年龄、有无症状性颈动脉狭窄、高血压史、糖尿病 (diabetes mellitus，DM) 史、高脂血症史、心脏病史、既往脑梗死 (cerebral infarction，CI) 史、吸烟史、饮酒史以及相关用药史等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件进行统计学处理，连续变量用 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间差异采用 t 检验、方差分析；分类变量用 n(%) 表示，并使用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验进行分析。采用 logistic 回归模型进行多变量分析，并构建受试者工作特征 (receiver operating characteristic，ROC) 曲线及曲线下面积 (area under the curve，AUC) 以评估 miR 诊断侧枝循环的准确性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，多重检验采用 FDR 法校正 P 值。

2 结果

2.1 一般资料

所有纳入的 55 例患者中，男性 32 例、女性 23 例，平均年龄 (66.19±7.78) 岁，其中 0 级组 15 例，1 级组 16 例，2 级组 10 例，3 级组 14 例。各组临床特征比较见表 1。

2.2 miR-126-3p 表达水平与侧支循环关联

miR-126-3p 在重度颈动脉狭窄与对照组间的总体表达水平存在差异 ($P < 0.05$，图 1A)。分层比较 0 ～ 3 级组间 miR-126-3p 表达水平差异，发现 0 级、1 级、2 级组之间的表达水平以及各自与对照组比较没有差异，而 3 级组的表达水平高于 0 ～ 2 级组和对照组，差异具有统计学意义 (FDR 校正 $P < 0.05$，图 1B、表 1)。

2.3 mi-126-3p 表达水平与临床特征关联

基于 1 级组和 2 级组 miR-126-3p 表达水平差异没有统计学意义，将这 2 组整合成 1 ～ 2 级组，比较 3 级、1 ～ 2 级和 0 级组的其他临床特征。结果显示，在性别、年龄、高血压病史、DM 史、高血脂病史、心脏病史、既往 CI 史、吸烟史及饮酒史等方面各组间差异无统计学意义；他汀类药物治疗史方面 3 组间比例存在差异，两两比较未发现组间差异有显著性，而将 1 ～ 2 级和 0 级组合并后发现比例明显低

于 3 级组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$，表 1）。

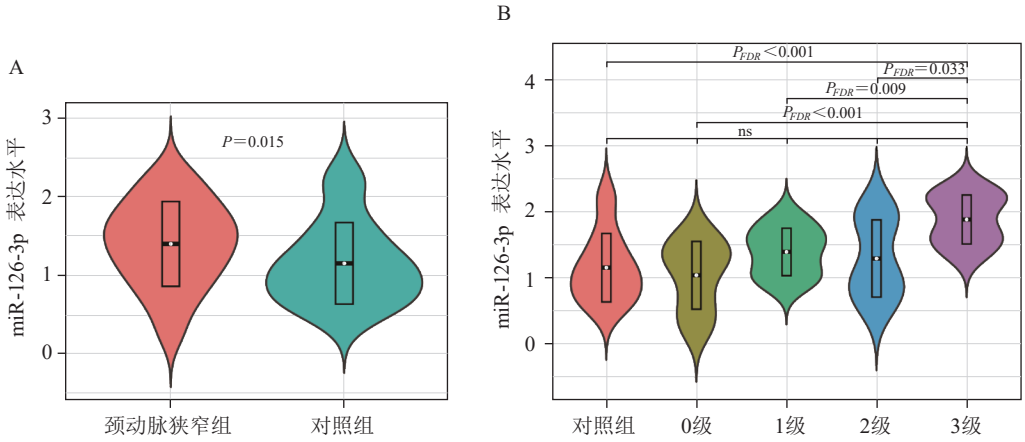
2.4 miR-126-3p 表达水平对 3 级侧支循环的诊断能力评估

将 miR-126-3p 作为连续变量，比较的两组作为逻辑变量（比较组＝ 0，3 级组＝ 1）放入 logistic 回归模型进行模型构建，以评估 miR-126-3p 表达水平对 3 级组的诊断能力，并绘制 ROC 曲线及计算 AUC 值。3 级组与 0 级组比较时，AUC 为 0.924；3 级组与 1 ～ 2 级组比较时，AUC 为 0.808；3 级组和 0 级、1 ～ 2 级组比较时 AUC 为 0.85（图 2）。

表 1 3 组临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among the three groups

变量	0级组（n=15）	1～2级组（n=26）	3级组（n=14）	F/χ^2值	P值
性别/n（%）					
男	9（60.00）	15（57.69）	8（57.14）	0.03	0.985
女	6（40.00）	11（42.31）	6（42.86）		
年龄/岁	67.80±7.74	65.50±8.55	66.36±4.88	0.44	0.646
吸烟史/n（%）					
否	7（46.67）	10（38.46）	5（35.71）	0.40	0.814
是	8（53.33）	16（61.54）	9（64.29）		
饮酒史/n（%）					
否	13（86.67）	20（76.92）	10（71.43）	1.01	0.597
是	2（13.33）	6（23.08）	4（28.57）		
舒张压/mmHg	88.33±5.63	86.77±7.63	87.43±5.57	0.26	0.769
收缩压/mmHg	151.20±11.82	146.62±9.32	148.93±5.99	1.15	0.323
空腹血糖/mmol·ml^{-1}	5.54±0.77	5.79±1.07	5.75±1.00	0.33	0.720
DM/n（%）					
否	12（80.00）	15（57.69）	10（71.43）	2.25	0.317
是	3（20.00）	11（42.31）	4（28.57）		
高血压/n（%）					
否	3（20.00）	4（15.38）	1（7.14）	0.97	0.609
是	12（80.00）	22（84.62）	13（92.86）		
高血脂/n（%）					
否	12（80.00）	20（76.92）	12（85.71）	0.43	0.803
是	3（20.00）	6（23.08）	2（14.29）		
心脏病史/n（%）					
否	10（66.67）	22（84.62）	12（85.71）	2.25	0.317
是	5（33.33）	4（15.38）	2（14.29）		
既往CI史/n（%）					
否	6（40.00）	15（57.69）	9（64.29）	2.16	0.383
是	9（60.00）	11（42.31）	5（35.71）		
他汀类药物使用史/n（%）					
否	14（93.33）	22（84.62）	8（57.14）	6.46	0.037
是	1（6.67）	4（15.38）	6（42.86）		
症状性颈动脉狭窄/n（%）					
否	6（40.00）	7（26.92）	9（64.29）	5.28	0.071
是	9（60.00）	19（73.08）	5（35.71）		
miR-126-3p	1.04±0.51	1.36±0.45	1.89±0.37	12.98	＜0.001



注：白色圆点表示均数

Note: the white dot represents the mean

图 1　miR-126-3p 在重度颈动脉狭窄和对照组的表达水平

Figure 1　Expression levels of miR-126-3p between severe carotid stenosis group and the control group

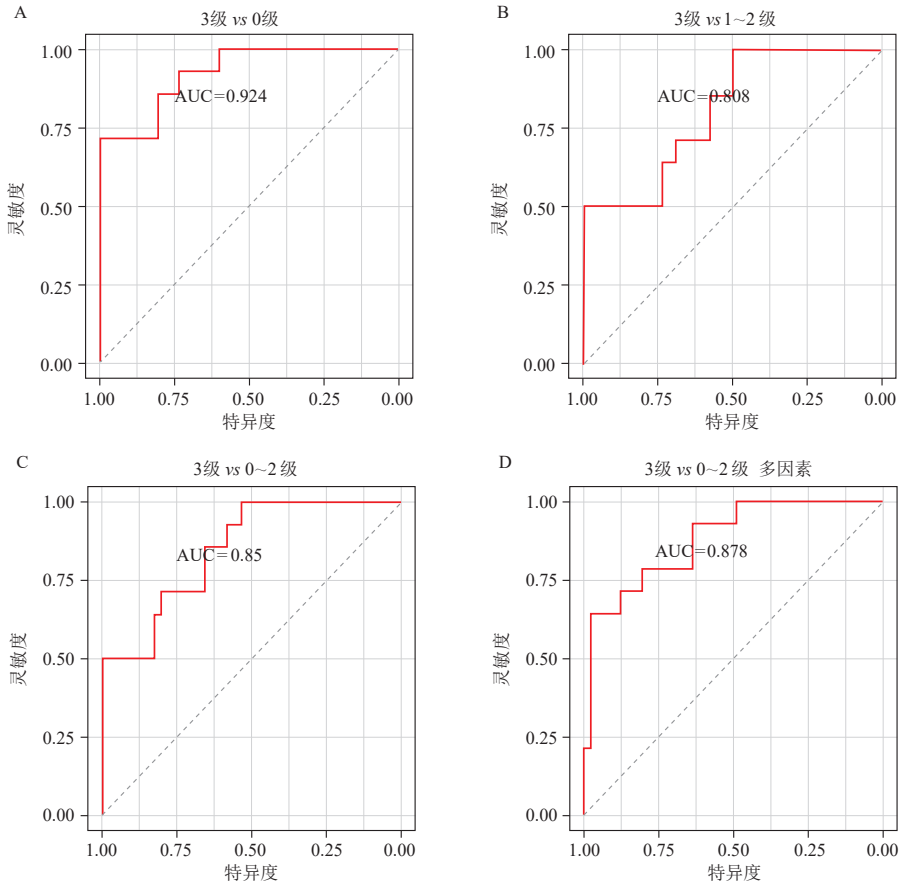


图 2　miR-126-3p 表达水平对 3 级组的诊断能力评估

Figure 2　Evaluation of miR-126-3p expression level on diagnostic ability of grade 3 group

把他汀类药物治疗史作为协变量放入多因素logistic回归中，评估miR-126-3p表达水平对区分3级组和0级、1～2级组的独立诊断能力，结果显示，ROC的AUC为0.878（图2D），见表2。

表2 多因素分析评估miR-126-3p表达水平对3级组的诊断能力

Table 2 Evaluation of the diagnostic ability of miR-126-3p expression level for grade 3 group by multiplicity analysis

变量	*β*值	标准误	*Z*值	*P*值
miR-126-3p表达	3.63	1.16	3.12	0.002
他汀类药物使用史	1.87	0.98	1.89	0.047

3 讨论

本研究结果显示，发生颈动脉重度狭窄以后，颅内有可能产生侧支循环，其中3级侧支即新生血管的发生与血中miR-126水平相关，其表达对于颈动脉严重狭窄后脑内的3级侧支循环（新生血管）的建立具有较好的诊断能力。

重度颈动脉狭窄与脑卒中、认知障碍有关[11-12]，其主要机制是灌注不足和栓塞，国外学者认为约20%缺血性脑卒中的潜在因素是症状性颈动脉狭窄[13]。国内研究报道，对于症状性颈动脉狭窄患者，若其狭窄率≥70%，则2年脑卒中发生率约为26%[14]。本组资料也显示，重度颈动脉狭窄患者颅内出现梗塞或缺血灶的比例较高。然而，颈动脉狭窄患者发生脑卒中的临床表现个体差异很大，某些重度颈动脉狭窄可能是被偶然发现，诊断为无症状颈动脉狭窄，而另一些患者则表现为严重的CI。这种临床表现差异的主要原因之一是脑内有效侧支循环的存在[15]。有效的侧支循环可提高脑血管储备能力及脑血流的自我调节能力，有效增加脑缺血灶的血流灌注，这也是无症状颈动脉狭窄区别于症状性颈动脉狭窄的一项特征[16]。比较公认的观点为，颈动脉狭窄率在70%以上可以建立脑内侧支循环，作为一种重要的代偿机制，其可以改善脑血流灌注，减少缺血事件的发生[17]。目前认为侧支循环出现须两个条件，即血液动力学改变形成的压力不均衡性，以及组成侧支血管的完整性[18]。这一观点适用于1、2级侧支循环的建立，即大脑动脉环构成初级的大脑侧支网络和软脑膜侧支、颅外至颅内侧支（如眼动脉逆行血流）构成的次级网络，对于3级侧支循环（脑新生血管）的建立并不完全适用，脑内新生血管的建立机制尚不清晰[17]。本研究显示，miR-126-3p在重度颈动脉狭窄与对照组间的总体表达水平存在差异，但分组后仅3级侧支组的表达水平较对照组增高有差异，通过logistic回归评估miR-126-3p预测重度颈动脉狭窄患者建立3级侧支循环（新生血管）可能性的ROC曲线图显示，其AUC值达到0.85，具有较高的拟合度，认为脑内新生血管的生成与血miR-126水平增高相关；而大脑动脉环开放、眼动脉返流及软脑膜吻合支开放与血miR-126水平升高无关。

miR-126是最早被发现的在血管生成和血管系统完整性中具有重要作用的血管miR之一[19]，其为血管内皮细胞所特有，在调节内皮细胞功能、控制血管生成和维持血管完整性中起着关键作用[20]。miR-126能促进血管重塑，减少多种器官的纤维化，据报道对治疗动脉粥样硬化和再狭窄有益[21]。上调miR-126可促进内皮细胞增殖、血管生成及心脏新血管形成。动物试验显示，上调miR-126可改善心脏功能[22]。而敲除小鼠内皮细胞*miR-126*后，可导致其大脑中动脉远端发生闭塞[23]。miR-126包含两个成熟链，分别为miR-126-3p和miR-126-5p，位于人表皮生长因子样结构域蛋白7（epidermal growth factor-like domain protein 7，*EGFL7*）基因内含子内，miR-126-3p分别通过靶向细胞外信号调节激酶和丝/苏氨酸蛋白激酶通路中的出芽相关蛋白-1（sprouty-related protein 1，Spred-1）和磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基2（phosphoinositol-3 kinase regulatory sub-unit 2，PIK3R2）来增强血管生成和血管修复或再生，miR-126-5p通过靶向DLK1促进血管生成[24]。文献[25]证实，miR-126是血管疾病的潜在生物标志物和治

疗靶点，在循环系统中的表达水平可反映血管生成状态。血浆 miR-126 水平与脑侧支循环形成有关，其机制可能是血管内皮生长因子上调，Spred-1 和 PIK3R2 蛋白表达下调 [9]。

同时本研究还显示，侧支循环 3 级组的他汀类药物治疗史占比明显高于侧支循环 1 ～ 2 级以及 0 级组。有文献 [26] 报道，他汀类药物可增强缺血诱导的血管生成，促进内源性细胞增殖、神经发生和新突触形成，本研究结果佐证了这一观点。将他汀类药物使用史作为协变量放入多因素 logistic 回归中，评估 miR-126-3p 表达水平预测 3 级侧支循环的诊断能力，结果显示，miR-126-3p 表达水平对 3 级侧支循环具有独立诊断能力，ROC 的 AUC 为 0.878，可见 miR-126-3p 表达水平联合他汀类药物治疗史具有优异的诊断能力，可用来评估颈动脉重度狭窄患者脑内存在 3 级侧支循环的可能性。

本研究还涉及无症状颈动脉狭窄。对于无症状颈动脉狭窄的筛查治疗一直存在较多争议 [27-28]，认为手术、介入治疗获得的收益 - 风险比不高，但是许多近年来的研究发现，患者存在不同程度的认知功能障碍，其机制与颈动脉狭窄引发的脑内低灌注相关，通过监测 miR-126 水平评估颅内新生血管的建立能力，有助于对无症状颈动脉狭窄患者脑灌注水平进行分层管理；通过调控 miR-126 水平，调节无症状颈动脉狭窄患者脑内低灌注部位新生血管的生成。

本研究仍存在一些局限性需要指出。首先，本研究是单中心横断面研究，样本量较少，这限制了进一步评估颈动脉重度狭窄后脑内侧支循环形成与血 miR-126 水平相关性的能力；其次，本研究只采集了单一时间点的血液，miR-126 在血液中的代谢水平并不是稳定不变的，今后研究应该通过动态监测评估 miR-126 与侧支循环建立的关联；再次，miR-126 作为侧支循环诊断标志物具有良好的诊断价值，但其与侧支循环建立的因果关系的探究仍然需要开展进一步的前瞻性研究和更多实验室证据以佐证。

4 结论

颈动脉重度狭窄后脑内新生血管的生成与血 miR-126 水平升高相关；而大脑动脉环开放、眼动脉返流及软脑膜吻合支开放与血 miR-126 水平升高无关，miR-126 的表达水平对于脑内的 3 级侧支循环（新生血管）的建立具有较好的诊断能力。miR-126 可能会成为重度颈动脉狭窄患者预测脑内 3 级侧支循环（新生血管）建立的一种生物标志物，也可能会通过调控 miR-126 水平，调节重度颈动脉狭窄后脑内缺血部位新生血管的生成。

参考文献：

[1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中华血管外科杂志, 2017, 2(2): 78-84.

[2] 观龙彬, 黄书岚. 颈动脉狭窄手术方式和手术时机的研究进展[J].中国临床神经外科杂志, 2020, 25(8): 569-571.

[3] Rajamani K, Chaturvedi S. Stroke prevention-surgical and interventional approaches to carotid stenosis[J]. Neurotherapeutics, 2011, 8(3): 503-514.

[4] Abbott AL. Medical(nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis[J]. Stroke, 2009, 40(10): e573-e583.

[5] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, *et al*. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2011, 42(3): 693-699.

[6] Badacz R, Przewłocki T, Gacoń J, *et al*. Circulating miRNA levels differ with respect to carotid plaque characteristics and symptom occurrence in patients with carotid artery stenosis and provide information on future cardiovascular events[J]. Postep Kardiol Inter, 2018, 1(14): 75-84.

[7] Zeng P, Yang J, Liu L, *et al*. ERK1/2 inhibition reduces vascular calcification by activating miR-126-3p-DKK1/LRP6 pathway[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1129-1146.

[8] 彭彬, 吴大玉, 孙家兰, 等. 急性脑梗死早期血中 miRNAs 水平与脑侧支循环建立的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(2): 100-103.

[9] Hao X, Wang S, Jiang C, *et al*. The relation between plasma miR-126 levels and cerebral collateral circulation in patients with intracranial arterial stenosis[J]. Neurol Neurochir Pol, 2021, 55(3): 281-288.

[10] 中国卒中学会脑血流与代谢分会. 缺血性卒中脑侧支循环评估与干预中国指南(2017)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 460-471.

[11] Johnston SC, Meara ES, Manolio TA, *et al*. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(4): 237-247.

[12] van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JCM, *et al*. Atherosclerosis and risk for dementia[J]. Ann Neurol, 2007, 61(5): 403-410.

[13] Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, *et al*. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease[J]. Curr Cardiol Rev, 2009, 5(4): 279-288.

[14] 王陇德, 王金环, 彭斌, 等. 中国脑卒中防治报告2016概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(4): 217-224.

[15] Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, *et al*. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain[J]. Neuropharmacology, 2008, 55(3): 281-288.

[16] Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, *et al*. Cerebral hemodynamics in symptomatic and asymptomatic patients with severe unilateral carotid stenosis before and after carotid endarterectomy[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32(4): 375-378.

[17] Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, *et al*. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease[J]. Curr Cardiol Rev, 2009, 5(4): 279-288.

[18] 李尧, 龚浠平, 王拥军, 等. 颈动脉狭窄闭塞性病变时侧支循环的开放特征[J]. 中国临床康复, 2006, 10(28): 40-42.

[19] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, *et al*. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity[J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 272-284.

[20] Mishra PK, Tyagi N, Kumar M, *et al*. MicroRNAs as a therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(4): 778-789.

[21] Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, *et al*. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1[J]. Nat Med, 2014, 20(4): 368-376.

[22] Potus F, Ruffenach G, Dahou A, *et al*. Downregulation of microRNA-126 contributes to the failing right ventricle in pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2015, 132(10): 932-943.

[23] Chen J, Cui C, Yang X, *et al*. MiR-126 affects brain-heart interaction after cerebral ischemic stroke[J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(4): 374-385.

[24] Yu B, Jiang Y, Wang X, *et al*. An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease[J]. Med Res Arch, 2020, 8(5): 2133.

[25] Chen F, Du Y, Esposito E, *et al*. Effects of focal cerebral ischemia on exosomal versus serum miR126[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(6): 478-484.

[26] Sata M, Nishimatsu H, Suzuki E, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia[J]. FASEB J, 2001, 15(13): 2530-2532.

[27] Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, *et al*. Systematic review of guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3288-3301.

[28] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(2): 517-584.

（编辑：王 佳）