

长链非编码RNA在阿尔茨海默病中的研究进展

刘瑞雪

300000 天津市安定医院药剂科

通信作者: 刘瑞雪, Email: 13302151518@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.01.011

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)属于慢性神经退行性疾病,是引起老年痴呆的主要病因。AD发病机制复杂,临床预后极差。长链非编码RNAs(lncRNAs)是一类不能编码蛋白,通过转录及转录后水平调节基因的表达,参与了癌症、神经系统、心血管系统以及衰老等病理生理过程。lncRNAs与AD的发生发展相关在1992年首次提出之后,不同lncRNAs在AD中的作用受到广泛关注。现对近年来lncRNAs与AD的相关研究进行概述,以期AD的防治提供新思路。

【关键词】 阿尔茨海默病; 长链非编码RNAs; 表观遗传; 综述

Implication of lncRNAs in Alzheimer disease: unraveling novel therapeutic targets Liu Ruixue

Pharmacy Department, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Liu Ruixue, Email: 13302151518@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD), a chronic neurodegenerative disorder, is the main cause of dementia. Various factors contribute to AD with poor clinical prognosis. lncRNAs, a kind of non-coding intergenic RNA, are involved in various pathophysiologic processes, such as cancer, neural system disease, cardiovascular disease and aging via transcriptional and post-transcriptional mechanisms. The relationship between lncRNAs and the development of AD was first raised in 1992, and the role of different lncRNAs in AD has received extensive attention. This paper summarizes the studies regarding lncRNAs and AD during last decades and hope to get novel insights into prevention and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; lncRNAs; Epigenetic inheritance; Review

一、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的流行病学现状

近年来,随着人们生活水平不断提高以及国内老龄化人群不断增加,高血压、糖尿病和神经退行性疾病等与年龄显著相关的疾病开始成为国民健康的主要杀手,对相关疾病的投入也给国家和社会带来了沉重负担。AD占65周岁以上人群易患疾病的7%,主要发生在老年前期及老年期,是引起全球60%~70%老年人痴呆的主要病因^[1]。截至2011年,我国AD的患者约有600万人,研究预测,至2050年,我国的AD患者将达2800万人,科研和临床投入接近于我国2012年的GDP总值^[2]。我国AD患者数量正以每年30万的速度增加,是世界上AD患者增加最快的国家。因此,AD防治的相关研究已刻不容缓。

二、AD的发病机制和病理改变

被广泛认可的AD发病机制有以下几方面:(1)遗传因素假说,指由于位于第1、14、19和21号染色体上的S182 (Presenilin 1, 早老素1)、STM2 (Presenilin2,

早老素2)、载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE)基因和淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)基因的显性突变引起AD;(2)淀粉样蛋白假说,指由于APP的酶解产物 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的产生和聚集,使局部组织发生炎症细胞的聚集,损坏神经元并诱导凋亡引起AD;(3)超磷酸化微管相关蛋白Tau(microtubule-associated protein Tau, MAPT)假说,即由于Tau的超磷酸化促进微管相互交联,使神经元胞体内神经纤维缠结增多,破坏神经元微管系统和细胞骨架转运系统,使神经元功能出现异常和凋亡引起AD^[3]。除以上3种假说,还有胆碱能假说、神经血管假说以及细菌感染假说等^[4-6]。

AD发病机制多样,但其病理改变有很大的相似性。环境或者遗传因素使脑神经元或其所处的微环境发生病理性改变,如胞外 β -淀粉样斑块聚集、胞内神经元纤维缠结、炎性细胞浸润以及突出和神经元丢失等,导致大脑功能逐步退化,严重影响患者生活,甚至危及生命^[7]。

三、长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)的作用机制和研究现状

LncRNAs是一类不可翻译蛋白质的特殊RNA,长度>200 bp,通过表观遗传水平、转录水平、转录后水平及蛋白代谢等不同层面调节基因表达,可作为相关疾病的生物标志物和治疗靶点^[8]。LncRNAs是所有不翻译蛋白RNA中最多的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),占80%~90%。LncRNA不同级别的结构、表达水平以及与之结合蛋白的异常能影响不同病理生理过程,如衰老、神经系统疾病、心血管系统疾病以及癌症等^[9]。近年来,越来越多的研究表明lncRNAs与AD密切相关^[10]。

四、LncRNAs与AD的相关研究进展

与AD相关lncRNAs的芯片分析报道提出,相比于正常脑组织,AD患者脑组织中有24个表达上调及84个表达下调的lncRNAs,且大部分下调的lncRNAs特异性表达在脑组织内^[11]。Zhou等^[12]筛选出了9个具有生物标记作用的lncRNAs(LncSigAD9),对114例脑组织进行检测后发现LncSigAD9对检测AD的灵敏度和特异度达到86.3%和89.5%。Yang等^[13]对AD大鼠海马区进行转录组学分析,结果表明,相较于对照组,AD大鼠海马区有315条表达差异具有统计学意义的lncRNAs。以上研究表明,lncRNAs的表达和分布具有物种和组织特异性,因此,要注意实验动物的选择,确保所选研究对象在实验动物和人之间有较高同源性。随着lncRNAs相关研究的不断深入,其在AD中发挥的作用将逐步得到阐释,已有的研究表明,lncRNAs有成为AD生物标志物和治疗靶点的可能。与AD密切相关的lncRNAs如下。

1. BC200: 作为第一个被发现在AD中异常表达的lncRNA,BC200与AD发病的关系到近几年才逐步得到关注。2007年,Mus等^[14]研究发现,AD患者大脑皮质层的BC200水平显著高于健康人脑皮质,且BC200的水平随着AD进展逐步增加,在AD晚期树突开始减少时,BC200大量聚集在核周围,表明BC200与AD的进展有关。2018年在AD细胞模型中的一项研究表明,敲除BC200能显著抑制APP剪切酶-1(BACE1)表达,增加细胞活性并减少细胞凋亡,过表达则相反^[15]。BC200作为AD中发现的“最年轻”lncRNA,其作为治疗靶点的可能性在近几年才得到证实,而已有的实验结果尚未得到相应动物模型的验证,因此,BC200与AD相关的研究具有很大的探索空间。

2. BACE1-AS: BACE1是胞外特异性切割APP的一种天冬氨酸蛋白酶,是产生A β 的重要限速酶^[16]。

Faghihi等^[17]指出,lncRNA BACE1-AS在AD患者脑组织中表达增加,而BACE1-AS的增加能增加BACE1 mRNA的稳定性,并通过转录后调节途径促进A β 产生,加重AD。Feng等^[18]发现在AD患者血液中的BACE1-AS显著升高,因此BACE1-AS不仅可作为潜在的治疗靶点,还可能成为诊断AD的特异标志物。虽然关于BACE1-AS对脑神经元功能影响的研究还很少,但其他组织中的相关研究能给我们一些提示,例如和AD发病因素相类似的心力衰竭。Greco等^[19]在心力衰竭患者组织中发现,BACE1及BACE1-AS水平显著升高,在A β 处理的心肌细胞和内皮细胞中过表达BACE1-AS后,细胞发生周期、增殖、凋亡和DNA修复等病理生理改变,涉及信号通路包括肿瘤坏死因子(TGF) β 、TNF α 、p38和表皮生长因子受体(EGFR)等。由于相关细胞功能学和在体动物实验的缺乏,只能从其他组织疾病中BACE1-AS的相关研究得到启示,以期能丰富BACE1-AS在AD中的相关研究。

3. 51A: sortilin相关受体1(sortilin-related receptor 1, SORL1)是一种对胞内蛋白进行转运并分类的膜蛋白,SORL1对APP在膜内细胞器和细胞膜之间的运输具有重要作用,该过程直接影响A β 在胞外的聚集^[20]。同时大量研究表明,SORL1与AD发生、发展密切相关,是致AD的危险因素^[21]。Scherzer等^[22]研究指出,AD患者脑组织的SORL1水平降低了约2.5倍,揭示了SORL1与AD的相关性。Ciarlo等^[23]发现,51A作为SORL1的反义lncRNA调节SORL1的翻译过程且在AD患者脑皮质中表达增加,51A使SORL1转录发生改变,直接破坏了SORL1对APP的加工和转运过程,使A β 合成增加。此外,Deng等^[24]研究结果表明,AD患者循环血清中51A水平增加,且51A在血液中有较高的稳定性。因此,51A有成为诊断AD标志物的潜能,但其在AD中的研究还处于起步阶段,而且51A对神经元功能的调节以及动物在体验证等问题尚待解决。

4. BDNF-AS: 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是在大脑表达的一种生长因子,能促进大脑神经元存活和突出分化。研究表明,BDNF与AD、亨廷顿病、帕金森病和抑郁等神经退行性疾病有关,因此,BDNF有可能成为治疗AD的靶点或者临床诊断AD的生物标志物^[25-26]。2012年,Modarresi等^[27]研究揭示了人脑组织中存在天然的lncRNA BDNF-AS,它抑制BDNF的表达,体内和体外对BDNF-AS进行敲除能增加BDNF的表达,促进神经元的增殖和分化,此外干扰BDNF-AS能增加胶质细胞源性的神经营养因子(GDNF)和酪氨酸蛋白

激酶受体 EPHB2 的水平,表明 BDNF-AS 可能具有多个作用靶点。Guo 等^[28]的研究表明,用 A β 处理 AD 细胞模型 PC12,能使 BDNF-AS 表达增加, BDNF 表达降低,从而降低细胞活性并促进细胞凋亡,敲除 BDNF-AS 后能缓解上述现象。上述结果表明,特异性敲低 BDNF-AS 的水平能逆转 AD 中神经元活性降低和细胞凋亡增加的病理改变,改善 AD 的预后。Modarresi 等^[27]的研究表明, BDNF-AS 的作用可能是通过表观遗传来调节的,因此表观遗传的相关药物对于 AD 治疗的可能性也是比较有意义的研究方向。但由于 BDNF-AS 水平在多种神经退行性疾病中发生改变,将其作为诊断 AD 的标准还有待商榷和验证^[25]。

5. 17A: 17A 是 RNA 聚合酶 III 转录出的 lncRNA^[29]。Pagano 等^[30]发现, RNA 聚合酶 III 除了能够编码 tRNA 和 5S rRNA 等组织高表达的 RNA 外,还能够编码一系列能够调节其他蛋白表达的特殊 RNA,而 Massone 等^[31]研究表明,嵌入 G 蛋白偶联受体的 51 基因(G-protein-coupled receptor 51, GPR51, 又名 GABA B2 受体)内的 17A 可促使神经母细胞瘤细胞表达 GABA B2 受体的不同剪切体,该剪切体能抑制 GABA B2 的胞内信号转导过程,增加 A β 分泌。对 AD 患者脑组织检测发现, 17A 水平显著升高,表明人脑组织中 17A 与 AD 发生发展相关^[10]。目前对 17A 在 AD 中的研究还处于起步阶段,关于其作用机制以及作为治疗靶点和临床诊断的标志物的可能性还需要进一步研究。

6. NAT-Rad18: 抑制 Rad18 的天然翻译转录本(natural antisense transcript against Rad18, NAT-Rad18)是一种泛素连接酶,也是 DNA 备份合成的重要组分。当 DNA 损伤时,它可以保证 DNA 复制的正常进行,使细胞对 DNA 损伤有更好的耐受性,但却因此失去了 DNA 的保真性,产生突变^[32]。Parenti 等^[33]发现 NAT-Rad18 与 A β 诱导的神经元凋亡密切相关,实验结果表明, A β 处理过的神经元细胞中, NAT-Rad18 表达显著增加, Rad18 表达降低。对大鼠脑组织的免疫组化检测表明, NAT-Rad18 在小脑、脑干和脑皮质中高表达,且在神经元特异性表达,此外, NAT-Rad18 在脉络丛和小脑血管的上皮细胞中也有表达。由 Rad18 的作用特点可以推断, NAT-Rad18 的高表达降低了 Rad18,也就降低了细胞对 DNA 损伤的耐受性,因此神经元 DNA 更易受损。但 NAT-Rad18 与 AD 的关系以及其中的机制尚未明确,待上述问题解决后才能够进一步探讨 NAT-Rad18 作为治疗 AD 的靶点和临床诊断的标志物的可能性。

7. 其他 lncRNAs: 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 的反义转录本(low-density lipoprotein receptor-related protein 1 antisense, LRP1-AS)可以直接与 DNA 结合蛋白快速迁移盒 2(high-mobility group box 2, Hmgb2)结合,抑制其活性,进而抑制 LRP1 转录因子 Srebp1a 的活性,使 LRP1 表达降低。Yamanaka 等^[34]对 AD 患者脑组织的检测显示, LRP1-AS 水平升高, LRP1 水平下调。敲除 LRP1-AS 后能显著减少 LRP1-AS 和 Hmgb2 的结合,增加 LRP1 表达。该研究提供了一个新的 lncRNAs 调节蛋白表达的机制,即通过与染色体结合蛋白相互作用来抑制基因表达,这与 Modarresi 等^[27]的研究有相似之处,提示表观遗传作为 lncRNAs 调节机制的可能性。

GDNF 的反义转录本(GDNF antisense, GDNF-AS)是由 Airavaara 等^[35]在人脑颞叶脑回组织中分析得到的 lncRNA,其编码基因存在于 GDNF 的互补 DNA 链上。AD 患者颞叶脑回中, GDNF 蛋白的表达水平降低,而 GDNF-AS 的水平升高,提示 GDNF-AS 可能与 AD 的发病发展相关。进一步研究显示,亨廷顿病患者相同位置的组织中,上述基因的表达没有相应改变。目前对于 GDNF-AS 具体的功能学研究和动物实验的验证还缺少相应论证,也是一个很有价值的研究方向。

除了上述报道与 AD 密切相关的 lncRNAs,还有部分 lncRNAs,如 Sox20T 和 rs7990916 等与 AD 相关^[36-37]。

五、小结

目前对于 lncRNAs 和 AD 的发生发展关系的研究还处于初始阶段,研究者利用生信学、芯片(ChIP)以及 RNA 测序等高通量筛选技术得到了 AD 患者脑组织中表达水平发生显著改变的 lncRNAs, BDNF-AS、51A 和 BACE1-AS 等 lncRNAs,它们在治疗和诊断 AD 中表现出了潜能,相信对 lncRNAs 的进一步研究,能增加对 AD 发生发展的理解。

通过已有的研究可以得出,虽然 lncRNAs 与 AD 的相关研究已经取得了初步进展,但仍存在以下 3 个问题:(1)对于 lncRNAs 作用机制的阐述尚不完全,如本文所涉及到的研究中,仅有 Ciarlo 等^[23]、Modarresi 等^[27]、Massone 等^[31]和 Yamanaka 等^[34]提出 lncRNAs 调节相应基因表达的机制,在 lncRNAs 的调节机制方面需要更深入的研究;(2)对相应 lncRNAs 所影响的细胞功能的阐述不明,未能明确 lncRNAs 参与调节的细胞功能,即对 AD 神经元表型的影响;(3)在体实验的缺乏,没有相应的转基因动物实验结果的支持,大大影响了实验结果的可信度和 lncRNAs 的临床应用前景。除此之外,ChIP-seq 等测序实验中存在的杂质干扰问题以及生信学和生

物学实验之间结果的一致性问题的解决,都需要用科学且普遍性的原则去解决。

综上所述,对lncRNAs在AD的发病发展中作用的研究,能够丰富对AD的发病机制的理解,并有可能成为治疗和诊断AD的有效靶点。目前,lncRNAs在心血管、癌症和发育等领域的研究已得到了众多突破性的进展,相信lncRNAs与AD的相关研究也能促进AD的科研和临床发展。

利益冲突 文章作者认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献查询、文献整理、论文撰写和论文修订均为刘瑞雪

参 考 文 献

- [1] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease[J]. *BMJ*, 2009, 338: b158. DOI: 10.1136/bmj.b158.
- [2] Keogh-Brown MR, Jensen HT, Arrighi HM, et al. The Impact of Alzheimer's Disease on the Chinese Economy [J]. *E Bio Medicine*, 2016, 4: 184-190. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.019.
- [3] Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(1): 22-26.
- [4] Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: A review of progress-reply[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(4): 558-558. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.137.
- [5] Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4(2): 191-197.
- [6] Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 90. DOI: 10.1186/1742-2094-8-90.
- [7] Blennow K, Mattsson N, Schöll M, et al. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(5): 297-309. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.002.
- [8] Perkel JM. Visiting "noncodarnia"[J]. *Biotechniques*, 2013, 54(6): 301, 303-304. DOI: 10.2144/000114037.
- [9] 王婷梅, 曲丽娜, 李莹辉. lncRNA的结构、功能及其与疾病的关系[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(7): 659-666.
- [10] Wan P, Su W, Zhuo Y. The Role of Long Noncoding RNAs in Neurodegenerative Diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2012-2021. DOI: 10.1007/s12035-016-9793-6.
- [11] Zhou X, Xu J. Identification of Alzheimer's disease-associated long noncoding RNAs[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(11): 2925-2931. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.015.
- [12] Zhou M, Zhao H, Wang X, et al. Analysis of long noncoding RNAs highlights region-specific altered expression patterns and diagnostic roles in Alzheimer's disease[J]. *Brief Bioinform*, 2018. DOI: 10.1093/bib/bby021.
- [13] Yang B, Xia ZA, Zhong B, et al. Distinct Hippocampal Expression Profiles of Long Non-coding RNAs in an Alzheimer's Disease Model[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 4833-4846. DOI: 10.1007/s12035-016-0038-5.
- [14] Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(25): 10679-10684. DOI: 10.1073/pnas.0701532104.
- [15] Li H, Zheng L, Jiang A, et al. Identification of the biological affection of long noncoding RNA BC200 in Alzheimer's disease[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(13): 1061-1067. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001057.
- [16] Blume T, Filser S, Jaworska A, et al. BACE1 Inhibitor MK-8931 Alters Formation but Not Stability of Dendritic Spines[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 229. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00229.
- [17] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase[J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 723-730. DOI: 10.1038/nm1784.
- [18] Feng L, Liao YT, He JC, et al. Plasma long non-coding RNA BACE1 as a novel biomarker for diagnosis of Alzheimer disease[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 4. DOI: 10.1186/s12883-017-1008-x.
- [19] Greco S, Zaccagnini G, Fuschi P, et al. Increased BACE1-AS long noncoding RNA and β -amyloid levels in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(5): 453-463. DOI: 10.1093/cvr/cvx013.
- [20] Sannerud R, Annaert W. Trafficking, a key player in regulated intramembrane proteolysis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2009, 20(2): 183-190. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.11.004.
- [21] Yin RH, Yu JT, Tan L. The Role of SORL1 in Alzheimer's Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 909-918. DOI: 10.1007/s12035-014-8742-5.
- [22] Scherzer CR, Offe K, Gearing M, et al. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(8): 1200-1205. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1200.
- [23] Ciarlo E, Massone S, Penna I, et al. An intronic ncRNA-dependent regulation of SORL1 expression affecting A β formation is upregulated in post-mortem Alzheimer's disease brain samples[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(2): 424-433. DOI: 10.1242/dmm.009761.
- [24] Deng YY, Xiao L, Li W, et al. Plasma long noncoding RNA 51a as a stable biomarker of alzheimer's disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(4): 4694-4699.
- [25] Baliaetti M, Giuli C, Conti F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases?[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6661-6672. DOI: 10.1007/s12035-017-0866-y.
- [26] Motamedi S, Karimi I, Jafari F. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 651-665. DOI: 10.1007/s11011-017-9997-0.
- [27] Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, et al. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(5): 453-459. DOI: 10.1038/nbt.2158.
- [28] Guo CC, Jiao CH, Gao ZM. Silencing of lncRNA BDNF-AS attenuates A β 25-35-induced neurotoxicity in PC12 cells by suppressing cell apoptosis and oxidative stress[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(9): 795-804. DOI: 10.1080/01616412.2018.1480921.
- [29] Dieci G, Fiorino G, Castelnuovo M, et al. The expanding RNA polymerase III transcriptome[J]. *Trends Genet*, 2007, 23(12): 614-622. DOI: 10.1016/j.tig.2007.09.001.
- [30] Pagano A, Castelnuovo M, Tortelli F, et al. New small nuclear RNA gene-like transcriptional units as sources of regulatory transcripts[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(2): e1. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030001.

进展性卒中影像学研究的进展

杨瑞 孙瑞红

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 孙瑞红, Email: sunruihong119@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.01.012

【摘要】 卒中是导致永久性残疾的主要原因, 进展性卒中(SIP)是其中致死、致残率较高的类型。研究SIP的临床及影像学表现成为临床工作者关注的核心问题, 现就应用于临床的多种影像学技术对SIP患者的病情发展的研究进展予以综述。

【关键词】 卒中; 血流动力学; 影像学征象; 综述

Progress in research on progressive stroke imaging Yang Rui, Sun Ruihong
Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Sun Ruihong, Email: sunruihong119@163.com

【Abstract】 Stroke is the leading cause of permanent disability. Stroke in progression (SIP) is one of the most lethal and disabling type. Studying the clinical and imaging manifestations of SIP has become a core issue of clinicians. This paper reviews the research progress of the disease development of the patients with SIP by using a variety of imaging techniques.

【Key words】 Stroke; Hemodynamics; Imaging; Review

进展性卒中(stroke in progression, SIP)又称进展性缺血性脑卒中, 发病后神经功能缺失症状呈渐进性加重, 直至较严重的神经功能缺损出现。加重的时间多在1~7 d内, 发病率为26%~43%, 文献报道最高接近50%, 最低12%^[1]。目前采用斯堪的纳维亚卒中量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS)^[2]评分系统对进展性卒中进行定义, 将意识水平、上下肢运动、眼球运动中任何一项评分加重≥2分和(或)语言功能评分加重≥3分诊断为进展性卒中; 其中

神经功能恶化发生在发病后3 d内定义为早发型进展性卒中(early deterioration episode, EDE), 3~7 d出现恶化者定义为晚发型进展性卒中(late progressing stroke, LPS)。

一、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)

作为临床上常见的一种影像学检查, CT是中枢神经系统疾病的首选诊断方法, 它具有方便、快捷、经济等特点。

[31] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, et al. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease[J]. Neurobiol Dis, 2011, 41(2): 308-317. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.09.019.

[32] Zou S, Yang J, Guo J, et al. RAD18 promotes the migration and invasion of esophageal squamous cell cancer via the JNK-MMPs pathway[J]. Cancer Lett, 2018, 417: 65-74. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.034.

[33] Parenti R, Paratore S, Torrisi A, et al. A natural antisense transcript against Rad18, specifically expressed in neurons and upregulated during beta-amyloid-induced apoptosis[J]. Eur J Neurosci, 2007, 26(9): 2444-2457. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05864.x.

[34] Yamanaka Y, Faghihi MA, Magistri M, et al. Antisense RNA controls LRP1 Sense transcript expression through interaction with a chromatin-associated protein, HMGB2 [J]. Cell Rep, 2015, 11(6): 967-976. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.011.

[35] Airavaara M, Pletnikova O, Doyle ME, et al. Identification of novel GDNF isoforms and cis-antisense GDNFOS gene and their regulation in human middle temporal gyrus of Alzheimer disease[J]. J Biol Chem, 2011, 286(52): 45093-45102. DOI: 10.1074/jbc.M111.310250.

[36] Arisi I, D'Onofrio M, Brandi R, et al. Gene expression biomarkers in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease: mining of microarray data by logic classification and feature selection[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 24(4): 721-738. DOI: 10.3233/JAD-2011-101881.

[37] Chen G, Qiu C, Zhang Q, et al. Genome-wide analysis of human SNPs at long intergenic noncoding RNAs[J]. Hum Mutat, 2013, 34(2): 338-344. DOI: 10.1002/humu.22239.

(收稿日期: 2019-11-06)

(本文编辑: 赵金鑫)