

李泓宇,兰瑞,付雪琴,等. miRNA 在缺血性脑卒中神经保护领域的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 110-117.

Li HY, Lan R, Fu XQ, et al. Progress of research into the roles of miRNA in neuroprotection against ischemic stroke [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 110-117.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.015

miRNA 在缺血性脑卒中神经保护领域的研究进展

李泓宇¹, 兰瑞^{2*}, 付雪琴¹, 王玮玮¹, 邹旭欢¹, 王漫漫¹, 张勇³, 唐琛¹, 刘双¹

(1.河南中医药大学,郑州 450000;2.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000;
3.郑州大学第三附属医院,郑州 450000)

【摘要】 缺血性脑卒中是一种具有高残疾率和死亡率,严重者可危及生命的脑血管疾病,在全球范围内具有沉重的社会经济负担。缺血性脑卒中的病因及病理过程是由多种分子过程介导,这些分子机制部分转录后被动态调节。越来越多证据表明,微小RNA(micro-ribonucleic-acid, miRNA)作为转录后基因沉默的重要介质在基因表达和缺血性脑卒中病理过程中起着至关重要的作用。在本综述中,我们介绍了 miRNA 在缺血性脑卒中不同机制中的神经保护作用。由于通过特定的药物和非药物治疗促进或抑制 miRNA 的表达可能有益于缺血性脑卒中的恢复,本文还详细论述了关于 miRNA 在缺血性脑卒中的临床诊断和治疗相关作用,旨在对本领域临床和基础研究提供一定的参考。

【关键词】 缺血性脑卒中;miRNA;神经保护;脑损伤机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2023)11-0110-08

Progress of research into the roles of miRNA in neuroprotection against ischemic stroke

LI Hongyu¹, LAN Rui^{2*}, FU Xueqin¹, WANG Weiwei¹, ZOU Xuhuan¹, WANG Manman¹, ZHANG Yong³,
TANG Chen¹, LIU Shuang¹

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000.

3. the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Ischemic stroke is a cerebrovascular disease that leads to high incidences of disability and mortality and can be life-threatening in severe cases, thus, it has a heavy social and economic burden worldwide. The etiology and pathological processes of ischemic stroke are mediated by a variety of molecular processes, some of which are dynamically regulated after transcription. Increasing evidence has shown that micro (mi)-RNA, as important mediators of post-transcriptional gene silencing, play crucial roles in gene expression and the pathological processes of ischemic stroke. In this review, we discuss the neuroprotective effects of miRNAs in the different mechanisms involved in ischemic stroke. As the promotion or inhibition of miRNA expression through specific drug and non-drug therapies may be beneficial to the

【基金项目】 国家自然科学基金(81973618,81503422);河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX090);河南省自然科学基金资助项目(202300410399)。

【作者简介】 李泓宇(1999—)女,硕士研究生,研究方向:中西医结合脑病方向的基础研究。E-mail:lihongyu03042022@163.com

【通信作者】 兰瑞(1984—)女,博士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:中西医结合神经病学相关临床及实验研究。

E-mail:lanrui0312@163.com

recovery of ischemic stroke, the use of miRNA in clinical diagnosis and treatment are also discussed in detail in this paper.

This article aims to provide a reference for further clinical and basic research in this field.

【Keywords】 ischemic stroke; miRNA; neuroprotection; mechanisms of brain injury

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脑卒中是一种残疾率、复发率和死亡率都很高的脑血管疾病,严重影响了患者的生活质量^[1]。脑卒中可以分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中,其中 87% 的病例属于缺血性脑卒中^[2]。尽管组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)溶栓和血管内血栓切除术是临床治疗的重要手段,但改善卒中后长期恢复的方法仍然有限。因此,保护神经细胞免受脑缺血性损伤一直是 IS 的治疗目标。

miRNA 属于小的非编码 RNA 分子,可以通过靶向 mRNA 的 3' UTR 或促进 mRNA 的降解来调节基因表达^[3]。miRNA 主要调节脑内关键基因的表达,在细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激、神经分化、脑血管生成等过程中均发挥了重要作用^[4]。本文综述了近年来 miRNA 参与缺血性脑卒中的神经保护的文献证据,从而指出其在神经元保护方面的潜力。

1 miRNA 概论

miRNA 是由 18~25 个核苷酸组成的小的单链非编码 RNA 分子,miRNA 来源于细胞核,它首先被 RNA 聚合酶 II 转录为初级 miRNA,然后通过微处理器切割成前体 miRNA,随后又被转移到细胞质中并加工成双链 RNA,成为成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 被释放到受体细胞中参与转录并进行基因表达,同时调节多种细胞和分子途径^[5]。miRNA 几乎在所有细胞活动中都起着至关重要的作用,它可通过多种途径发挥生物学功能^[6-7]。并且不同的 miRNA 可在缺血性损伤后负责脑细胞之间的通信,缺血后脑细胞产生的 miRNA 可以穿过细胞外囊泡或外泌体中的血脑屏障(blood brain barrier, BBB),然后在脑缺血再灌注后的神经修复机制中起着调节作用^[8]。

2 miRNA 在缺血性脑卒中神经保护作用

据报道,miRNA 在中枢神经系统疾病发生发展中起着重要的作用^[9-10]。Gómez-Valero 等^[11]研究表明,miRNA 对不同退行性痴呆疾病具有神经保护作用,还反映了痴呆疾病差异性特征,有助于路易体痴呆和阿尔茨海默病的鉴别诊断。Bai 等^[12]研究

证实,在帕金森疾病中,miRNA 抑制了神经胶质细胞中的 NF- κ B 信号传导,减少了神经胶质细胞活化和神经炎症,多巴胺产生增多,进而达到了神经保护作用。然而 miRNA 在 IS 中的神经保护机制了解甚少,有研究认为^[3,13-15],miRNA 对缺血性脑卒中的神经保护作用与抑制炎症、减少凋亡、促进血管新生、抑制氧化应激、增强神经可塑性和神经发生等机制有关。

2.1 miRNA 抑制炎症反应

炎症反应是 IS 神经元死亡的主要原因之一^[16],炎症反应在脑缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion, I/R)后几分钟内开始,它的发生机制包括脑驻留细胞的激活和外周白细胞通过 BBB 浸润到脑实质中,活化的小胶质细胞和星形胶质细胞与浸润的外周免疫细胞一起释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)、促炎细胞因子和其他神经毒性物质,从而导致神经元死亡^[17]。Wang 等^[18]实验证实,miR-34-73b 拮抗剂可以显著减弱大鼠脑组织缺血中促炎因子(iNOS、COX-2、TNF- α 和 IL-6)和细胞因子信号传导抑制因子 3(suppressors Of Cytokine Signaling 3, SOCS3)的表达,来保护神经元细胞,并且在体外实验中取得相同结果。郭泉等^[19]发现,miR-221 在脑缺血再灌注大鼠模型中,下调 miR-221 的表达后可以明显抑制炎症反应,从而达到神经保护作用。保护 BBB 的完整性减弱其渗透性也是抑制炎症反应的重要途径之一。Bernstein 等^[20]研究表明,miR-98 减少了促炎因子 Ly6C 的浸润,并降低了受影响区域内活化的 M1 小胶质细胞的数量,进而减弱 BBB 渗透性从而达到神经保护作用。而来自外周白细胞的 miR-29b 则可以通过肿瘤坏死因子(C1q tumor necrosis factor, C1QTNF)来增强 BBB 完整性,从而减弱炎症反应^[21]。也有其他研究证实,来源于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的外泌体 miRNA 对炎症反应具有抑制作用。例如 Zhao 等^[22]发现来自 MSC 的外泌体 miR-223-3p 抑制了 M1 小胶质细胞极化引起的促炎反应,减轻了脑缺血再灌注损伤,从而改善了神经功能障碍,促进了学习和记忆能力。来源于 MSC 的外泌体 miR-542-3p 通过抑制 Toll 样受体(toll-like

receptor 4, TLR4) 来抑制脑缺血后导致的神经胶质细胞炎症反应^[23]。此外,外泌体衍生的 miR-146a-5p 通过抑制 IRAK1/TRAF6 信号通路,降低 NF- κ B 活化和 M1 极化,最终减少脑缺血再灌注诱导的组织水肿、细胞死亡、缺血性梗死和功能性运动缺陷^[24]。大量证据强调了 miRNA 在缺血性脑卒中炎症反应中的调节作用,并表明 miRNA 在 IS 的神经保护中的潜在作用。

2.2 miRNA 抑制细胞凋亡

IS 后会出现大量的细胞凋亡。小胶质细胞在调节细胞凋亡和神经保护起着关键的作用,活化的小胶质细胞产生的外泌体,称为 M2 表型小胶质细胞外泌体 (bv2-exosome, BV2-Exo)。有研究证明, BV2-Exo 衍生的 miRNA 在体内外会被神经元吸收,从而减弱氧葡萄糖剥夺 (oxygen glucose deprivation, OGD) 后的神经元凋亡^[25-27]。Zhang 等^[25]发现 Notch1 是 miR-137 的直接靶标,miR-137 在 BV2-Exo 表达升高,miR-137 通过靶向 Notch1 信号通路保护神经元免受 OGD 引起的神经元凋亡。Song 等^[26]发现泛素特异性蛋白酶 14 (ubiquitin-specific protease 14, USP14) 是 miR-124 的直接下游靶标, BV2-Exo 可以通过 miR-124 及其下游靶标 USP14 减轻缺血性脑损伤和凋亡并促进神经元存活。其他研究表明, miRNA 还可以通过抑制靶基因或信号通路来发挥抗凋亡作用。FOXO1 被发现是 miR-27a-3p 在 HT22 细胞中的直接靶基因, miR-27a-3p 拮抗剂可以显著减轻了 I/R 大鼠模型的体内症状,而 miR-27a-3p 可能是通过靶向 FOXO1 抑制 I/R 损伤^[27]。此外,来自 MSC 的外泌体 miR-26a-5p 是通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK6) 来减少小胶质细胞凋亡,从而减轻小鼠的脑缺血再灌注损伤^[28]。源自内皮祖细胞的 miR-126 也被证明可以抑制细胞凋亡, miR-126 水平与梗死体积和细胞凋亡呈负相关,与微血管密度呈正相关,上调 miR-126 水平对缺氧诱导的神经元凋亡和轴突生长具有保护作用^[29]。而 miR-29b-3p 的抗凋亡作用是通过调节 PTEN/Akt 信号通路来减轻缺氧缺血性脑损伤的作用^[30]。值得一提的是, MSC 衍生的外泌体 miR-145 可以显著抑制氧糖剥夺再灌注 (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 后小胶质细胞的凋亡,细胞周期停滞和氧化应激反应,这些是通过 miR-145 从 MSC 转移到小胶质细胞中,然后小胶质细胞极化转变为抗炎 M2 表型来完成的^[31]。

2.3 miRNA 抑制氧化应激反应

氧化应激反应与 I/R 损伤的病理进展密切相关,它是由于 ROS 的过量产生或降解不足引起的,在生理条件下,ROS 的产生和清除二者之间会保持平衡, I/R 后这种平衡就会被打破,会表现为 ROS 产量增加、抗氧化剂消耗增加,最后诱导蛋白质、脂质、DNA 和 RNA 的氧化损伤。因此,在脑缺血后, miRNA 可以通过内源性促氧化酶和抗氧化酶调控 ROS 生成来减少这些有害作用^[32]。Chu 等^[33]证实, Nrf2 是调节内源性抗氧化剂的重要转录因子,而 miR-144 是 I/R 损伤中 Nrf2 的上游调节因子,抑制 miR-144 活性可以在翻译后促进 Nrf2/ARE 途径的抗氧化应激防御,从而缓解了 I/R 后的氧化应激反应,促进神经元细胞的修复。另外,在 OGD 模型中, miR-31 的过表达和多囊肾病 1 型致病基因 (polycystic kidney disease 1, PKD1) 的沉默减轻了氧化应激诱导的神经元损伤,降低了 ROS 水平,同时神经元活力升高。所以说, miR-31 是通过下调 PKD1 和 JAK/STAT3 途径来减轻 IS 小鼠的炎症反应以及氧化应激诱导的神经元损伤^[34]。Shi 等^[35]证实,肌细胞增强因子 2D (myocyte enhancer factor 2D, MEF2D) 是 miR-217 的直接靶标, miR-217 通过 MEF2D 抑制 NADH 脱氢酶亚基 6 (NADH dehydrogenase subunit 6, ND6) 的表达。MEF2D 的过表达可以减少 OGD 后神经元氧化应激反应和 ROS 的生成,减轻神经元损伤。非编码 RNA OIP5-AS1 与缺血性脑卒中密切相关,上调 lncRNA OIP5-AS1 可以使 miR-186-5p 激活 TNF 相关蛋白 3 (tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3), 保护神经元免受 I/R 诱导的炎症和氧化应激反应^[36]。而且 lncRNA OIP5-AS1 还可以通过调控 miR-155-5p/IRF2BP2 轴来抑制氧化应激和炎症反应,减轻 HMC3 和 SH-SY5Y 细胞 OGD/R 诱导引起的细胞损伤^[37]。综上所述, miRNA 可以有效抑制氧化应激反应并为缺血性脑卒中的神经保护提供新的靶向基因。

2.4 miRNA 促进血管新生

血管新生是目前公认的治疗 IS 的一个潜在靶点,它有助于在 IS 后脑组织的神经功能的恢复。血管新生是通过刺激血管的生长来实现的,血管的生成可使脑灌注趋于稳定,继而促进神经元的生存,提高大脑可塑性及恢复神经功能^[38]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial cell growth factor,

VEGF)是调控血管生成的关键分子之一。miRNA 在 VEGF 及相关信号通路中发挥着直接或间接调控血管生成的作用。Sun 等^[39]认为 miR-15a/16-1 簇的内皮靶向缺失会减轻卒中后脑梗死和萎缩,并改善缺血性卒中后长期感觉运动和认知障碍。它通过上调 VEGF,纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor receptor 2,FGFR2)及受体 VEGFR2 和 FGFR1 的蛋白表达促进血管重塑和血管生成来增加同侧脑的血流量,有利于 IS 后的神经恢复。而 miR-107 模拟物是通过增强内皮 VEGF165/164 的水平促进血管生成来减少缺血性脑梗死并增加半影区域的毛细血管数量。Fan 等^[40]研究证实,抑制 miR-377 的表达可以促进脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells,BMEC)的毛细血管样管形成和细胞增殖迁移,OGD 后 miR-377 调节了早期生长应答因子 2(early growth response protein 2,EGR2)的抗炎作用和 VEGF 的血管生成作用,所以抑制 miR-377 可减少 MCAO 大鼠脑梗死体积并抑制炎症促进血管生成,从而达到神经保护的作用。除此之外,还有其他研究证明 miRNA 有益于神经保护,例如 miR-27b 转染增加了大脑中动脉闭塞后半影区的血管生成,从而促进了缺血后的恢复并改善了神经行为表现^[41]。另有研究发现抑制 miR-155 的过表达后,可以明显缓解大鼠脑组织的病理损伤,升高网络微血管密度(microvessel density,MVD)和 VEGF 表达水平,并通过 PI3K/AKT 信号通路降低炎症反应,促进血管新生,从而发挥神经元保护

作用^[42]。总之,越来越多的研究致力于证实 miRNA 可以通过促进血管新生来发挥神经元保护作用。

2.5 miRNA 增强神经可塑性和神经发生

miRNA 与其他调控因子共同调控神经可塑性和神经发生的不同过程,并对神经发育有着至关重要的作用^[43]。而且它还可以通过促进神经发生、神经突重塑和存活发挥神经保护作用^[44]。例如来自 MSC 的外泌体 miRNA 在增强神经可塑性和神经发生有着关键的作用。在体外,用来自 MSC 的 miR-133b 处理后的 OGD 星形胶质细胞可显著促进胚胎皮质神经元的神经突分支和延长,提高了神经可塑性和功能恢复^[45]。在体内,用 miR-133b 治疗缺血性脑卒中可显著改善缺血半暗带的功能和神经突重塑性^[46]。另外,在大脑中动脉闭塞的大鼠和小鼠模型中,MSC 外泌体 miR-17-92 和 miR-133b 以及内皮细胞外泌体 miR-126 对神经元可塑性和神经恢复都有促进作用^[47]。此外,给予富含 miR-17-92 簇的外泌体也可增强卒中后的神经发生和少突胶质发生,这表明 miR-17-92 簇参与卒中后的神经可塑性和脑恢复^[48]。除此之外,miR-138 可以延长少突胶质细胞终末分化为髓鞘轴突的能力,它是通过调节 NF- κ B 活性来调节轴突再生,神经元发育和轴突存活^[49]。诸葛陆杰等^[50]研究证明,补阳还五汤可上调 miR-199a-5p 的水平,并在脑缺血后 14 h 后增加 VEGF 和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的蛋白表达,来促进大鼠血管新生和神经发生。(见表 1)

表 1 miRNA 在缺血性脑卒中神经保护领域的意义

Table 1 Significance of miRNA in the field of neuroprotection in ischemic stroke

miRNA	作用机制 Mechanism of action
miR-34-73 ^[18]	下调其表达可以抑制促炎因子和 SOCS3 的表达,促进患者卒中后的功能恢复。 Down-regulation of its expression can inhibit the expression of pro-inflammatory factors and SOCS3, and promote the functional recovery of patients after stroke.
miR-221 ^[19]	通过下调 miR-221 的表达,可以减轻缺血性卒中损伤并保护神经元细胞。 Down-regulating the expression of miR-221 can reduce ischemic stroke injury and protect neurons.
miR-98, miR-29b ^[20]	通过减少 BBB 渗透性,减轻炎症并促进神经修复。 It reduces inflammation and promotes nerve repair by reducing BBB permeability.
miR-542-3p ^[23]	通过抑制 TLR4 来抑制神经胶质细胞炎症反应。 Inhibiting the inflammatory response of glial cells by inhibiting TLR4.
miR-223-3p ^[22]	抑制 M1 小胶质细胞极化,可以减轻脑缺血再灌注损伤,改善患者神经功能障碍。 Inhibition of M1 microglia polarization can reduce cerebral ischemia-reperfusion injury and improve neurological dysfunction in patients with cerebral ischemia reperfusion injury.
miR-146a-5p ^[24]	通过抑制 IRAK1/TRAF6 信号通路,降低 NF- κ B 活化和 M1 极化,促进神经恢复。 By inhibiting IRAK1/TRAF6 signaling pathway, it reduces NF- κ B activation and M1 polarization and promotes nerve recovery.
miR-137 ^[25]	通过靶向 Notch1 信号通路保护神经元免受 OGD 引起的神经元凋亡。 Protecting neurons from OGD-induced neuronal apoptosis by targeting Notch1 signaling pathway.

续表 1

miRNA	作用机制 Mechanism of action
miR-124 ^[26]	通过 miR-124 及其下游靶标 USP14 减轻缺血性脑损伤和凋亡并促进神经元存活。 Reduce ischemic brain injury and apoptosis and promote neuronal survival through miR-124 and its downstream target USP14.
miR-27a-3p ^[27]	通过靶向 FOXO1 抑制 I/R 损伤。 Inhibition of I/R injury by targeting FOXO1.
miR-29b-3p ^[30]	通过调节 PTEN/Akt 信号通路来减轻缺氧缺血性脑损伤的作用。 To alleviate hypoxic-ischemic brain damage by regulating PTEN/Akt signaling pathway.
miR-26a-5p ^[28]	通过抑制 CDK6 来减少小胶质细胞凋亡。 To reduce microglia apoptosis by inhibiting CDK6.
miR-126 ^[29]	抑制神经元凋亡和轴突生长具有保护作用。 Inhibition of neuronal apoptosis and axon growth has a protective effect.
miR-145 ^[31]	抑制小胶质细胞极化,减少神经元凋亡。 Inhibition of microglia polarization and reduction of neuronal apoptosis.
miR-144 ^[33]	通过调节 Nrf2/ARE 途径促进神经元修复。 It promotes neuronal repair by regulating the Nrf2/ARE pathway.
miR-31 ^[34]	通过下调 PKD1 和 JAK/STAT3 途径来减轻炎症反应及氧化应激诱导的神经元损伤。 It can reduce inflammatory response and oxidative stress-induced neuronal injury by down-regulating PKD1 and JAK/STAT3 pathway.
miR-217 ^[35]	通过 MEF2D 抑制 ND6 的表达,抑制 ROS 的产生,减轻神经元损伤。 Inhibition of ND6 expression by MEF2D inhibits ROS production and alleviates neuronal injury.
miR-186-5p ^[36]	激活 CTRP3,减轻炎症和氧化应激反应,保护神经元。 Activation of CTRP3 can reduce inflammation and oxidative stress and protect neurons.
miR-155-5p ^[37]	调控 miR-155-5p/IRF2BP2 轴来抑制氧化应激和炎症反应,减轻 OGD 损伤。 Regulation of miR-155-5p/IRF2BP2 axis can inhibit oxidative stress and inflammatory response, and reduce OGD injury.
miR-15a/16-1 ^[39]	通过上调 VEGF,FGF2 及受体 VEGFR2 和 FGFR1 的蛋白表达,促进血管重塑和血管的生成,有利于卒中后的神经恢复。 By up-regulating the protein expression of VEGF, FGF2 and its receptors VEGFR2 and FGFR1, it can promote vascular remodeling and angiogenesis, which is conducive to neurological recovery after stroke.
miR-107 ^[39]	通过增强内皮 VEGF165/164 的水平促进血管生成来减少缺血性脑梗死。 By enhancing the level of endothelial VEGF165/164 to promote angiogenesis to reduce ischemic cerebral infarction.
miR-377 ^[40]	下调 miR-377 的表达,可抑制炎症促进血管生成,从而达到神经保护的作用。 Down-regulating the expression of miR-377 can inhibit inflammation and promote angiogenesis, thereby achieving neuroprotection.
miR-155 ^[42]	通过 PI3K/AKT 信号通路降低炎症反应,促进血管新生。 It can reduce inflammatory response and promote angiogenesis through PI3K/AKT signaling pathway.
miR-133 ^[47, 51]	增强神经突重塑和神经可塑性,从而促进卒中后的功能恢复。 Enhance neurite remodeling and neuroplasticity, thus promoting functional recovery of stroke.
miR-17-92 ^[48]	增强卒中后的神经发生和少突胶质发生。 Enhance neurogenesis and oligodendrocyte after stroke.
miR-138 ^[49]	通过调节 NF-κB 活性来调节轴突再生、神经元发育和轴突存活。 By adjusting NF-κB activity regulates axonal regeneration, neuronal development and axonal survival.
miR-199a-5p ^[50]	增加 VEGF 和 BDNF 的蛋白表达,促进大鼠血管新生和神经发生。 Increase the protein expression of VEGF and BDNF to promote angiogenesis and neurogenesis in rats.

3 miRNA 在 IS 临床诊断及治疗作用

3.1 miRNA 可作为 IS 生物标志物和临床诊断指标

miRNA 在血液中非常稳定,可以成为潜在的临床诊断和生物标志物^[51]。有研究表明,miRNA 可作为不同时期卒中患者的生物标志物,在卒中患者中,血浆细胞外的 miRNA 和来自血细胞内的

miRNA 两者水平存在差异,在 IS 的亚急性和慢性期,血浆中 miR-21, miR-221 和 miR-145 增加,而 miR-210 减少。在急性卒中中,miR-143-3p、miR-125a-5p、miR-125b-5p 均增加^[10]。众所周知,引起 IS 的发生发展有诸多危险因素,如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、年龄、性别和种族等。所以,与这些危险因素的发病机制相关的几种 miRNA,包括 miR-155(高血压)、miR-33(高脂血症)、miR-144 和 miR-

223(糖尿病)以及 miR-21、miR-126 和 miR-320b(动脉粥样硬化)都已被提议作为 IS 的潜在预测标志物^[52]。miRNA 还可作为缺血性脑卒中后运动和认知恢复的预测生物标志物和诊断指标。有研究表明,我们可以通过调控 miRNA 的表达为运动和认知恢复提供了预测信息^[53]。例如 Burlacu 等^[54]研究表明 miR-132、miR-140-5p、miR-22 和 miR-221-3p 在 IS 后认知障碍患者中上调,miR-424、miR-100-5p 在预后不良的运动障碍患者中下调。此外,袁芳等^[55]证明,miR-233 与外周血 TNF- α 、IL-10 水平之间呈正相关,它参与了 IS 的整个炎症过程,miR-233 相对表达量增高提示神经损伤严重,miR-233 可能会成为 IS 临床诊断及疾病严重程度预测指标。

3.2 miRNA 与 IS 治疗

目前 IS 的急性期和慢性期的治疗策略都有限,我们还需要探求更多的治疗方法。近几年发现,特异性 miRNA 表达的改变有助于缺血性脑卒中的病理生理机制,脑卒中后神经系统难以自我修复,而 miRNA 可以促进神经修复,进而有利于 IS 后患者预后发展,这说明它有望成为一种潜在的治疗方法。来自小胶质细胞的 miR-137 的过表达减少了缺血小鼠的梗死体积和行为缺陷^[26]。来自 M2 小胶质细胞的 miR-124 通过抑制信号转导器和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的表达,减少了神经胶质细胞瘢痕的形成,促进了 IS 的恢复,并缓解了星形胶质细胞的迁移和增殖^[56],来源于脑内皮细胞的外泌体 miR-126-3p 改变了脑可塑性,促进神经突生长^[57]。而 miR-126 的过表达调节了脑损伤后内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的数量以及增殖、迁移和管形成能力,减少了脑缺血再灌注损伤^[58]。这些都可以证明 miRNA 可以通过各种机制和途径来改善神经损伤,促进神经修复,减少 I/R 的损伤,这说明 miRNA 有望成为 IS 的治疗方法。

4 展望与总结

近几年的研究表明,miRNA 作为基因调控因子,可以靶向和调控细胞多个网络中的数百种蛋白质。miRNA 的正常表达对大脑的正常发育和功能至关重要,而脑细胞或神经血管系统中 miRNA 的失调会增加 IS 和其他神经系统疾病的易感性。脑缺血后,数百种 miRNA 的表达在急性和慢性时间点发生显著改变,这些变化已被证明在 IS 的临床诊断和

生物标志物中有着预测的作用。然而,miRNA 在参与缺血性脑卒中的诊断和治疗上仍有很多局限性。尽管 miRNA 模拟物和抑制物的神经保护作用已经在体内和体外实验中得到验证,但如何使其应用于临床诊断及如何修饰 miRNA 使其在缺血性脑卒中患者神经恢复治疗中发挥作用,目前尚不明确。其次,miRNA 可在各种组织中进行表达,一种 miRNA 可调控多种基因,一种基因也可被多种 miRNA 调控,良好准确的靶向性和安全性应该是未来研究的重点。未来可针对不同 miRNA 及其靶向不同信号通路在缺血性脑卒中的神经保护作用,建立信号通路网络,并通过基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等综合组学技术,去探索 miRNA 参与神经保护作用的基因、蛋白质、代谢物和信号通路,从而为 IS 提供更多的治疗选择和治理新思路。综上所述,miRNA 在调节缺血性脑卒中的神经保护方面发挥了重要作用。并且 miRNA 有着重要的生物学功能,与缺血性脑卒中预后进展紧密相关,miRNA 有望成为缺血性脑卒中的生物标志物和治疗靶点。

参考文献:

- [1] Salehin S, Muhammad S, Rasmussen P, et al. A comparison of atrial fibrillation detection strategies after ischemic stroke—a retrospective study [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(3): 101515.
- [2] Ajoalabady A, Wang S, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- [3] Burlacu CC, Neag MA, Mitre AO, et al. The role of miRNAs in dexmedetomidine's neuroprotective effects against brain disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5452.
- [4] He T, Yang GY, Zhang Z. Crosstalk of astrocytes and other cells during ischemic stroke [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(6): 910.
- [5] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613–626.
- [6] Ferragut Cardoso AP, Banerjee M, Nail AN, et al. miRNA dysregulation is an emerging modulator of genomic instability [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 120–131.
- [7] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202–1207.
- [8] Han B, Zhang Y, Zhang Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke [J]. *Autophagy*, 2018, 14(7): 1164–1184.
- [9] Zhang ZG, Buller B, Chopp M. Exosomes—beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4): 193–203.

- [10] Sun P, Liu DZ, Jickling GC, et al. microRNA-based therapeutics in central nervous system injuries [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(7): 1125-1148.
- [11] Gámez-Valero A, Campdelacru J, Vilas D, et al. Exploratory study on microRNA profiles from plasma-derived extracellular vesicles in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 31.
- [12] Bai X, Zhang X, Fang R, et al. Deficiency of *miR-29b2/c* leads to accelerated aging and neuroprotection in MPTP-induced Parkinson's disease mice [J]. *Aging*, 2021, 13(18): 22390-22411.
- [13] Sha R, Zhang B, Han X, et al. Electroacupuncture alleviates ischemic brain injury by inhibiting the miR-223/NLRP3 pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4723-4733.
- [14] Chen YM, He XZ, Wang SM, et al. δ -opioid receptors, microRNAs, and neuroinflammation in cerebral ischemia/hypoxia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 421.
- [15] Venkat P, Shen Y, Chopp M, et al. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 310-322.
- [16] Ban E, Jeong S, Park M, et al. Accelerated wound healing in diabetic mice by miRNA-497 and its anti-inflammatory activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109613.
- [17] Ma Q, Zhang L, Pearce WJ. microRNAs in brain development and cerebrovascular pathophysiology [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(1): C3-C19.
- [18] Wang X, Chen S, Ni J, et al. miRNA-3473b contributes to neuroinflammation following cerebral ischemia [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1): 11.
- [19] 郭泉, 张怡, 李海军, 等. 微小 RNA-221 和巨噬细胞迁移抑制因子及血栓调节蛋白与心房颤动合并缺血性脑卒中的相关性 [J]. *海南医学*, 2022, 33(18): 2321-2325.
- [20] Bernstein DL, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, et al. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(10): 1953-1965.
- [21] Ma X, Yun HJ, Elkin K, et al. microRNA-29b suppresses inflammation and protects blood-brain barrier integrity in ischemic stroke [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 1755416.
- [22] Zhao Y, Gan Y, Xu G, et al. Exosomes from MSCs overexpressing microRNA-223-3p attenuate cerebral ischemia through inhibiting microglial M1 polarization mediated inflammation [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118403.
- [23] Cai G, Cai G, Zhou H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome miR-542-3p suppresses inflammation and prevents cerebral infarction [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 2.
- [24] Zhang Z, Zou X, Zhang R, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-146a-5p reduces microglial-mediated neuroinflammation via suppression of the IRAK1/TRAF₆ signaling pathway after ischemic stroke [J]. *Aging*, 2021, 13(2): 3060-3079.
- [25] Zhang D, Cai G, Liu K, et al. Microglia exosomal miRNA-137 attenuates ischemic brain injury through targeting Notch1 [J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4079-4095.
- [26] Song Y, Li Z, He T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124 [J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2910-2923.
- [27] Li W, Zhu Q, Xu X, et al. miR-27a-3p suppresses cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting FOXO1 [J]. *Aging*, 2021, 13(8): 11727-11737.
- [28] Cheng C, Chen X, Wang Y, et al. MSCs-derived exosomes attenuate ischemia-reperfusion brain injury and inhibit microglia apoptosis through miR-26a-5p mediated suppression of CDK6 [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 67.
- [29] Wang J, Liu H, Chen S, et al. Moderate exercise has beneficial effects on mouse ischemic stroke by enhancing the functions of circulating endothelial progenitor cell-derived exosomes [J]. *Exp Neurol*, 2020, 330: 113325.
- [30] Hou K, Li G, Zhao J, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the PTEN-mediated Akt signaling pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 46.
- [31] Zhou H, Zhou J, Teng H, et al. miR-145 enriched exosomes derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through downregulation of FOXO1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 632: 92-99.
- [32] Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The roles of microRNAs in stroke: possible therapeutic targets [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1778-1788.
- [33] Chu SF, Zhang Z, Zhou X, et al. Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion-induced neuronal injury through miR-144/Nrf2/ARE pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 13-25.
- [34] Li J, Lv H, Che YQ. Retracted: Upregulated microRNA-31 inhibits oxidative stress-induced neuronal injury through the JAK/STAT3 pathway by binding to PKD1 in mice with ischemic stroke [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2414-2428.
- [35] Shi L, Tian Z, Fu Q, et al. miR-217-regulated MEF2D-HDAC5/ND6 signaling pathway participates in the oxidative stress and inflammatory response after cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2020, 1739: 146835.
- [36] Chen Y, Liu W, Chen M, et al. Up-regulating lncRNA OIP₅-AS1 protects neuron injury against cerebral hypoxia-ischemia induced inflammation and oxidative stress in microglia/macrophage through activating CTRP3 via sponging miR-186-5p [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107339.
- [37] Zhang JK, Li Y, Yu ZT, et al. OIP₅-AS1 inhibits oxidative stress and inflammation in ischemic stroke through miR-155-5p/IRF₂BP₂ axis [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1382-1394.
- [38] Yang Y, Torbey MT. Angiogenesis and blood-brain barrier

- permeability in vascular remodeling after stroke [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(12): 1250–1265.
- [39] Sun P, Zhang K, Hassan SH, et al. Endothelium-targeted deletion of microRNA-15a/16-1 promotes poststroke angiogenesis and improves long-term neurological recovery [J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 1040–1057.
- [40] Fan Y, Ding S, Sun Y, et al. miR-377 regulates inflammation and angiogenesis in rats after cerebral ischemic injury [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 327–337.
- [41] Yuan Y, Zhang Z, Wang Z, et al. MiRNA-27b regulates angiogenesis by targeting AMPK in mouse ischemic stroke model [J]. *Neuroscience*, 2019, 398: 12–22.
- [42] 范穗强, 孟春想. MicroRNA—155 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/丝—苏氨酸蛋白激酶信号通路调节低氧诱导的缺血性脑卒中的血管生成研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(12): 1354–1358, 1377.
- [43] Stevanovic M, Stanisavljevic Ninkovic D, Mojsin M, et al. Interplay of SOX transcription factors and microRNAs in the brain under physiological and pathological conditions [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(11): 2325–2334.
- [44] Bang OY, Kim EH, Cho YH, et al. Circulating extracellular vesicles in stroke patients treated with mesenchymal stem cells; a biomarker analysis of a randomized trial [J]. *Stroke*, 2022, 53(7): 2276–2286.
- [45] Yao B, Zhang Q, Yang Z, et al. CircEZH2/miR-133b/IGF₂BP₂ aggravates colorectal cancer progression via enhancing the stability of m⁶A-modified CREB1 mRNA [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 140.
- [46] Sun Z, Ma Y, Chen F, et al. miR-133b and miR-199b knockdown attenuate TGF- β 1-Induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SIRT1 in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 96–104.
- [47] Venkat P, Cui C, Chopp M, et al. miR-126 mediates brain endothelial cell exosome treatment-induced neurorestorative effects after stroke in type 2 diabetes mellitus mice [J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2865–2874.
- [48] Xin H, Liu Z, Buller B, et al. miR-17-92 enriched exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells enhance axon-myelin remodeling and motor electrophysiological recovery after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(5): 1131–1144.
- [49] Cho KHT, Xu B, Blenkiron C, et al. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 227.
- [50] 诸葛陆杰, 方燕, 金华倩, 等. 补阳还五汤上调 miR-199a-5p 表达促进脑缺血大鼠神经发生和血管生成 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(6): 687–696.
- [51] Dupraz S, Hilton BJ, Husch A, et al. RhoA controls axon extension independent of specification in the developing brain [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(22): 3874–3886.
- [52] Tian R, Wu B, Fu C, et al. miR-137 prevents inflammatory response, oxidative stress, neuronal injury and cognitive impairment via blockade of Src-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke [J]. *Aging*, 2020, 12(11): 10873–10895.
- [53] Vijayan M, Reddy PH. Non-coding RNAs based molecular links in type 2 diabetes, ischemic stroke, and vascular dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(2): 353–383.
- [54] Burlacu CC, Ciobanu D, Badulescu AV, et al. Circulating microRNAs and extracellular vesicle-derived microRNAs as predictors of functional recovery in ischemic stroke patients; a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 251.
- [55] 袁芳, 潘静, 宋腾腾, 等. MiR-223、UCH-L1、NG2 水平在缺血性脑卒中患者的表达及相关性研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(10): 646–650.
- [56] Li Z, Song Y, He T, et al. M2 microglial small extracellular vesicles reduce glial scar formation *via* the miR-124/STAT3 pathway after ischemic stroke in mice [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1232–1248.
- [57] Gao B, Zhou S, Sun C, et al. Brain endothelial cell-derived exosomes induce neuroplasticity in rats with ischemia/reperfusion injury [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(15): 2201–2213.
- [58] Pan Q, Zheng J, Du D, et al. microRNA-126 priming enhances functions of endothelial progenitor cells under physiological and hypoxic conditions and their therapeutic efficacy in cerebral ischemic damage [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 2912347.

[收稿日期]2023-04-13