

梁紫君, 张雪儿, 黄健, 等. miRNA 在缺血性脑血管病中作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 132-137.  
Liang ZJ, Zhang XE, Huang J, et al. Research progress of miRNA in ischemic cerebrovascular disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 132-137.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.05.020

## miRNA 在缺血性脑血管病中作用的研究进展

梁紫君<sup>1,2</sup>, 张雪儿<sup>1,2</sup>, 黄健<sup>1,2</sup>, 张林杰<sup>1</sup>, 安红伟<sup>1\*</sup>

(1. 柳州市中医医院神经内科, 广西柳州 545001; 2. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530000)

**【摘要】** 缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 是常见的中枢神经系统疾病, 具有较高的发病率和死亡率。脑侧支循环对常由动脉粥样硬化所致的 ICVD 具有良好的代偿作用。近年来有研究显示, miRNA 在脑血管动脉粥样硬化及其侧支循环建立的多种生理、病理过程中发挥重要作用, 具有作为 ICVD 疾病诊断和病情评估的新型生物标志物的潜力。本文就 miRNA 与 ICVD 脑血管动脉粥样硬化及其侧支循环建立的相关性作一综述。

**【关键词】** miRNA; 缺血性脑血管病; 动脉粥样硬化; 侧支循环

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0132-06

### Research progress of miRNA in ischemic cerebrovascular disease

LIANG Zijun<sup>1,2</sup>, ZHANG Xueer<sup>1,2</sup>, HUANG Jian<sup>1,2</sup>, ZHANG Linjie<sup>1</sup>, AN Hongwei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neurology, Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Liuzhou 545001, China.

2. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000)

**【Abstract】** Ischemic cerebrovascular disease (ICVD) is a common central nervous system disease with high morbidity and mortality. Cerebral collateral circulation has a positive compensatory effect on ICVD, which is often caused by atherosclerosis. In recent studies, various physiological and pathological processes of cerebrovascular atherosclerosis and establishment of collateral circulation were closely related to miRNA that has the potential to be used as a new biomarker for diagnosis and evaluation of ICVD. This article reviews the relationship between miRNA and cerebrovascular atherosclerosis, and the establishment of collateral circulation in ICVD.

**【Keywords】** miRNA; ischemic cerebrovascular disease; atherosclerosis; collateral circulation

随着人口老龄化的加剧, 缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 的发病率正在上升, 是造成人类残疾和死亡的重要原因之一, 严重影响患者的生命健康。ICVD 是指由于脑血管狭窄或闭塞等各种原因导致脑组织低灌注和

缺血缺氧, 进而出现神经功能损害的一类疾病。脑缺血可引起多种缺血性脑病 (如缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作等) 的发生, 其中缺血性脑卒中最为常见, 占有脑血管意外的 87%<sup>[1-2]</sup>。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是 ICVD 的主要病理基

**【基金项目】** 广西重点研发计划 (桂科 AB16380233); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (Z20180391); 柳州市科技计划项目 (2019BJ10611); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20210522); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCXJ2021127)。

**【作者简介】** 梁紫君 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 脑血管病的基础与临床。E-mail: 2943699797@qq.com

**【通信作者】** 安红伟 (1971—), 男, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管病的基础与临床。E-mail: ahw0305@163.com

础,而脑侧支循环的建立对该疾病的恢复具有重要的作用。miRNA 在 ICVD 的发病机制中起着重要的调节作用,与动脉粥样硬化、侧支循环等密切相关,是近年来生物医学领域是研究热点之一<sup>[3]</sup>。已有研究表明,miRNA 与 ICVD 脑缺血损伤的炎症反应、氧化应激、自噬、细胞凋亡等生理病理过程密切相关<sup>[2]</sup>。本文就 miRNA 在 ICVD 脑血管 AS 的炎症机制及其侧支循环建立中的调控作用进行综述,为探索 ICVD 的防治提供新思路。

## 1 miRNA 简介

miRNA 是一类长度约 22 个核苷酸的、具有高度保守性的内源性非编码单链 RNA 分子,能够通过序列配对结合到靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)上,发挥降解靶基因 mRNA 或者抑制其翻译的作用,从而参与转录后基因表达调控,广泛存在于动植物、真菌及病毒中<sup>[4]</sup>。miRNA 可以通过与相应靶基因结合而调节炎症反应等多种机体生理病理过程,是近年来生物学研究领域的重大突破。许多研究表明,miRNA 在肿瘤发生、斑块形成、细胞生长、分化和血管生成等过程中发挥着重要的调节作用,与动脉粥样硬化、缺血性脑卒中、癌症、心血管疾病等疾病的发病机制有着显著的相关性;而且 miRNA 既能在细胞或组织中特异性表达,又能稳定存在于血液中成为循环 miRNA,具有作为早期疾病诊断和病情评估的新型血液生物标志物的巨大潜力<sup>[5-8]</sup>。

## 2 miRNA 通过介导炎症反应参与 ICVD 中的动脉粥样硬化过程

动脉粥样硬化(AS)是一种血管的慢性炎症性疾病,其特征是由于过多的脂质和炎症细胞累积于血管壁形成斑块而导致血管腔狭窄。AS 是 ICVD 发病的重要危险因素之一,是预防和治疗 ICVD 的关键所在<sup>[9]</sup>。许多研究发现,miRNA 参与调节 AS 的血管内皮损伤、不稳定斑块的破裂及血栓形成等过程,从而导致脑血管狭窄诱发 ICVD。内皮细胞功能障碍是 AS 的最初触发机制<sup>[10]</sup>,这一点已得到普遍认可。Liang 等<sup>[11]</sup>通过建立载脂蛋白 E(ApoE)<sup>-/-</sup>基因敲除小鼠的 AS 模型,发现 miR-155 可以通过靶向抑制脑和肌肉 ARNT 样蛋白 1(brain and muscle ARNT-like protein-1, Bmal1)诱导内皮细胞凋亡和炎症反应,促进 AS 的发展。此外,miRNA 也可以通过调节白细胞介导的炎症反应来参与 AS

疾病的进展。miR-21 是巨噬细胞中表达最丰富的 miRNA,巨噬细胞中 miR-21 的缺失可以增加炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )的表达,促进 AS 形成期间的斑块坏死和血管炎症<sup>[12]</sup>。因此,miRNA 可以通过调节炎症反应参与 AS 的形成、发生发展等过程,从而诱导 ICVD 的发生。已有多项研究表明,miRNA 是基因表达转录后重要的调控因子,可以通过多种炎症信号通路调控 AS 的炎症应答过程,从而参与 AS 的演进。

### 2.1 核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路

NF- $\kappa$ B 是一种促炎转录因子,在无刺激条件下,与  $\kappa$ B 抑制物(I $\kappa$ B)相互作用被隔离在细胞质中;当受到炎症信号刺激时,I $\kappa$ B 激酶(IKK)复合物磷酸化 I $\kappa$ B 导致其蛋白酶体降解,因而 NF- $\kappa$ B 得以释放进入细胞核并与细胞黏附分子、促炎细胞因子、趋化因子等促炎基因结合,从而介导 AS 的炎症反应过程。NF- $\kappa$ B 途径是引起炎症的主要途径,许多 miRNA 可通过 NF- $\kappa$ B 途径参与血管炎症和炎症疾病(如 AS 和败血症)的调节<sup>[13]</sup>。有研究表明,MiR-181a-5p 和 miR-181a-3p 分别通过靶向 TAB2 和 NEMO 来阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中的黏附分子表达以及单核细胞与内皮细胞的相互作用,协同缓解高血脂应激引起的血管炎症,从而延缓 AS 的病理进展<sup>[14]</sup>。Dong 等<sup>[15]</sup>通过对缺血性脑卒中大鼠模型和体外模型进行研究,发现 miRNA-22 可以通过 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 途径减轻缺血性脑卒中诱发的炎症反应。另外,Wei 等<sup>[16]</sup>通过分析 miRNA 在氧化性低密度脂蛋白(oxidative low-density lipoprotein, ox-LDL)诱发的 HUVECs 活化中的生物学活性,发现 MiR-345-3p 通过靶向内皮细胞中的 TRAF6 抑制 TAK1/p38/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,从而减轻了由 ox-LDL 引起的细胞凋亡和炎症反应。因此,miRNA 可通过阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路,参与抑制 AS 的炎症反应过程。

### 2.2 Toll 样受体 4(TLR4)信号通路

Toll 样受体 4 信号通路在 AS 的炎症激活和脂质积聚过程中起着重要作用,可以激活转录因子 NF- $\kappa$ B 而导致各种炎症因子的产生<sup>[17]</sup>,而 miRNA 可通过 TLR4 信号通路参与 AS 斑块中的脂质积累和炎症反应。有研究发现,在 ox-LDL 诱导 THP-1 巨噬细胞的体外实验中,TLR4 的表达以时间和剂量依赖性方式显著增加,miR-370 的表达则以相同的

依赖性下降,该研究证实 miR-370 可通过靶向 THP-1 巨噬细胞中的 TLR4 来减少 ox-LDL 触发的血管炎症和氧化应激<sup>[18]</sup>。有研究者通过利用脂多糖 (LPS) 建立内皮细胞炎症损伤模型,发现 LPS 可显著上调 miR-146a 的表达,证明了 miR-146a 以 TLR4 依赖的方式负调节 LPS 诱导的 CXCL16 表达,从而抑制动脉粥样硬化中的炎症反应<sup>[19]</sup>。以上研究表明,TLR4 信号通路的激活可促进 AS 炎症的发生发展。

### 2.3 Notch 信号通路

Notch 通路是由 4 种 Notch 受体亚型 (Notch 1-4) 和 5 种 Notch 配体 (Delta-like ligand 1/3/4 (DLL1/3/4)、Jagged-1/2) 组成的介导细胞间信息交流的信号系统,在 AS 的炎症和免疫调节中起着重要的作用<sup>[20]</sup>。Sun 等<sup>[21]</sup> 研究发现,Notch 1 作为 miR-181b 的直接结合位点,在 AS 模型鼠中表达上调,而 miR-181b 表达下调;miR-181b 表达的下调是通过调节 Notch 1 机制引起 AS 炎症和血管内皮损伤的重要因素。另一项相关研究报道,在 ApoE<sup>-/-</sup> 基因敲除小鼠模型中 miR-181b 可通过直接靶向 Notch1 调节巨噬细胞极化,从而拮抗 AS 斑块的易损性<sup>[22]</sup>。Gao 等<sup>[23]</sup> 通过建立冠状动脉粥样硬化小鼠模型,发现 miR-107 可通过靶向 KRT1 来抑制 Notch 信号途径的激活,拮抗血管内皮细胞的炎症和内质网应激,从而发挥预防血管 AS 发生的作用。由此可见,抑制 Notch 信号通路对减少 AS 炎症反应具有一定的作用。

### 2.4 其他信号通路

一项研究通过荧光素酶报告基因分析证实,一氧化氮合酶 3 (NOS3) 是 miR-195 和 miR-582 的直接靶标;而 miR-195 和 miR-582 的上调可通过靶向结合 NOS3 mRNA 的 3'-UTR 来抑制内皮细胞中 NOS3 的表达,从而减少 NO 的释放,防止血小板的活化、黏附和聚集,从而抑制血栓的形成<sup>[24]</sup>。在另一项研究中,经 ox-LDL 诱导的树突状细胞中 miR-155 表达上调,miR-155 可通过抑制 JNK 信号负调控清道夫受体 A (scavenger receptor A, SRA) 的表达,该研究阐明了 miR155-JNK-SRA-miR-155 负反馈环是 ox-LDL 调控 miR-155 表达的分子机制<sup>[25]</sup>。Tang 等<sup>[26]</sup> 研究发现,经 ox-LDL 处理的 HUVEC 中 miR-126 表达显著降低,而给予 miR-126 模拟物可明显阻断 ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤;该研究表明 miR-126 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路恢复细胞自噬功

能,减轻 AS 的内皮损伤。以上研究结果说明,miRNA 可以通过多种信号通路参与 AS 炎症调节。

### 3 miRN 通过调控血管新生参与 ICVD 侧支循环的建立

脑侧支循环是指当脑动脉发生狭窄甚至闭塞或者其他原因而导致正常脑供血受限时,能够代偿灌注脑缺血区的辅助血管结构。脑侧支循环可分为三级:一级侧支循环是指 Willis 环;二级侧支循环包括眼动脉、软脑膜动脉及其他颅内外远端动脉之间建立的吻合支;三级侧支循环为缺血区周围形成的新生血管<sup>[27]</sup>。脑侧支循环对 ICVD 疾病的发生发展、治疗及预后有着重要的影响。Marks 等<sup>[28]</sup> 在研究侧支循环对接受血管内治疗的急性脑梗死患者的影响中发现,侧支循环良好患者的 NIHSS 评分、脑梗死体积以及溶栓后再灌注情况均显著优于侧支循环不良患者,且脑梗死再灌注及侧支循环不良者更易发生脑梗死体积的扩大。越来越多研究表明,miRNA 与 ICVD 侧支循环建立也有着密切的关系。

一级、二级侧支循环是生理存在的脑动脉,当它们无法维持脑组织的正常血供,动脉之间将会建立新生血管之间的吻合,即三级侧支循环。miRNA 不仅参与 ICVD 的 AS 炎症性调控过程,同时也在缺血后脑血管的再生中发挥着重要作用。血管生成是一个复杂且高度调控的过程,包括内皮细胞活化、增殖、迁移、发芽,基底膜形成以及新生血管的成熟等步骤<sup>[29]</sup>,是 ICVD 生理功能恢复的重要因素。多项研究表明 miRNA 具有调控血管新生的作用。Fan 等<sup>[30]</sup> 通过建立大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 小鼠模型,发现 miR-384-5p 可以负调节 DLL4 的表达,通过 Notch 信号通路促进缺血性脑卒中小鼠内皮祖细胞的增殖和血管生成,同时抑制内皮祖细胞的凋亡。而 Zhang 等<sup>[31]</sup> 研究发现,胆固醇修饰的 miR-210 可以显著上调 MCAO 小鼠模型脑缺血病变区域的整合素  $\beta 3$ 、CD34 (内皮细胞标记物) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,从而促进缺血性脑损伤区域的血管生成。另一项研究证实,miR-26a 可以通过 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 途径上调低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达,介导 VEGF 的转录活性并促进脑微血管内皮细胞的管腔形成和细胞增殖,从而促进脑梗死大鼠模型的血管生成<sup>[32]</sup>。以上研究结果表明,miRNA 可以通过介导

Notch 信号通路与 VEGF 信号通路促进新生血管形成,从而参与 ICVD 侧支循环的形成过程,改善缺血缺氧造成的脑损伤。

#### 4 miRNA 在 ICVD 中的潜在应用价值

##### 4.1 循环 miRNA 作为 ICVD 诊断、治疗、预后的潜在生物标记物

多项证据表明,血液中多种循环 miRNA 的表达水平在 ICVD 发生后出现差异性变化,有可能成为新的诊断性生物学标记物<sup>[33-34]</sup>。Tiedt 等<sup>[35]</sup>通过对急性脑梗死(acute ischemic stroke, AIS)患者和健康对照受试者血浆样本中的循环 miRNA 进行综合评估,发现循环系统中的 miR-125a-5p、miR-125b-5p 和 miR-143-3p 与 AIS 有关,具有显著的敏感性(85.6%)、特异性(76.3%)和更高的曲线下面积(AUC)值(0.90);而常规诊断的多模式头颅 CT 扫描的敏感性及神经元特异性烯醇化酶、白细胞介素 6 的 AUC 值均明显低于这 3 种 miRNA。Chen 等<sup>[36]</sup>研究发现循环外泌体 miR-223 的增加与 AIS 的发生、严重程度和短期预后相关,AIS 患者发病 72 h 内外周血外泌体 miR-223 的表达水平显著高于健康对照者,且增高水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分呈正相关;随访 3 个月,miR-223 高表达的 AIS 患者预后较差。Huang 等<sup>[37]</sup>对颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)患者外周血中的 miRNA 和促炎因子的表达水平进行研究,发现 CAS 患者 miRNA-146a 和促炎因子(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白介素 6)的表达水平有统计学差异,并且与 CAS 狭窄程度及斑块易损性呈正相关。Wu 等<sup>[38]</sup>通过采用高通量 TaqMan 低密度阵列(TLDA)筛选技术和个体定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测方法进行一项病例对照研究,发现短暂性脑缺血发作(TIA)和缺血性脑卒中(IS)患者的某些循环 miRNAs 有着独特的表达特征;TIA 患者血清 miR-23b-3p、miR-29b-3p 和 miR-181a-5p 表达显著上调,而 IS 患者血清 miR-21-5p、miR-23b-3p、miR-29b-3p 和 miR-181a-5p 表达显著上调,其中 miR-21-5p、miR-23b-3p 和 miR-29b-3p 在 TIA 和 IS 患者血清中存在差异性表达,这对 ICVD 的疾病鉴别具有重要的意义。此外,该研究团队还发现这些循环 miRNAs 的表达水平对 TIA 后继发卒中风险和 IS 的神经功能缺损严重程度密切相关。这些临

床研究结果表明,循环 miRNA 对缺血性脑血管病的诊断和病情预测具有重要的潜在价值。

##### 4.2 循环 miRNA 作为评估 ICVD 侧支循环建立情况的潜在生物标记物

循环 miRNA 分子有可能作为预测 ICVD 患者侧支循环建立的标记物。Jin 等<sup>[39]</sup>通过研究促血管生成和抗血管生成的 miRNA 在 AIS 患者中的表达情况,结果显示与对照组相比,AIS 患者外周血中的 miRNA-126、miRNA-130a 和 miRNA-378 表达均降低,而循环 miRNA-185、miRNA-218 和 miRNA-222 均表达升高;此外,miR-101、miR-126、miR-206、miR-218、miR-222 和 miR-378 与 NIHSS 评分相关,可用于评估 AIS 的疾病严重程度。范崇桂等<sup>[40]</sup>通过探讨 AIS 患者血清 miRNA 表达水平与脑侧支循环建立的关系,发现 AIS 患者的血清 miR-7、miR-200b 表达水平较健康对照组有差异性降低,且在不同分级侧支循环的患者中存在显著差异,三级侧支循环组血清 miR-7、miR-200b 水平明显低于一级、二级侧支循环组,这提示血清 miR-7、miR-200b 水平有望用于患者侧支循环建立情况的预测,为临床制定合理的治疗策略提供参考作用。彭彬等<sup>[41]</sup>通过对 80 例 AIS 患者的循环 miRNA 水平进行研究发现,脑侧支循环不良组抑制血管新生的循环 miR-15b、miR-92a 表达水平显著高于良好组;而脑侧支循环良好组促血管新生的循环 miR-126、miR-132、miR-210 较不良组表达显著上调,表达均具有统计学差异性。这提示 AIS 患者体内促血管新生的 miRNAs 水平的升高有助于脑侧支循环的建立,较高水平的促血管新生的 miRNAs 表达可能是脑侧支循环建立的必要条件。Wu 等<sup>[42]</sup>研究发现,AIS 患者血浆 miR-99b 水平与 VEGF 水平呈负相关,提示 miR-99b 下调可能参与脑梗死后脑组织新生血管形成过程。综上所述,相关循环 miRNAs 的表达水平对了解 ICVD 患者脑侧支循环建立的情况具有重要的预测价值。由此猜测,对某些特定的 miRNAs 进行调控,及提高促血管生成的 miRNAs 表达和减少抗血管生成的 miRNAs 表达,可为临床 ICVD 的治疗提供新思路。

#### 5 结语

miRNA 参与 ICVD 的动脉粥样硬化炎症和血管新生等过程,在 ICVD 疾病的发生发展及侧支循环建立中发挥着重要的调节作用。同时由于 miRNA 可稳定存在于循环血液中不易被降解,因此具有作

为 ICVD 诊断性生物学指标的潜力。目前,虽然对 miRNA 与 ICVD 的关系的相关研究已经取得一定的成果,但 miRNA 在 ICVD 生理病理过程中的作用机制有待进一步阐明,在临床的应用仍具有一定的局限性。对 miRNA 在 ICVD 中的分子生物学机制进行深入研究,积极寻找有效的生物分子标志物和治疗靶点,具有重要的临床价值。总之,miRNA 作为 ICVD 发生发展过程中的一种新型调控因子,为其发病机制的研究提供了新的思路,并在其诊疗及预后判断等各方面显示出良好的临床应用前景。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [ 2 ] Liu X, Feng Z, Du L, et al. The potential role of microRNA-124 in cerebral ischemia injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 120.
- [ 3 ] Bao Y, Li S, Ding Y, et al. MiRNA: a potential target for gene diagnosis and treatment of atherosclerotic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(3): 283-288.
- [ 4 ] Bartel DP. Metazoan microRNAs [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [ 5 ] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.
- [ 6 ] Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, et al. Interplay between miRNAs and human diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2007-2018.
- [ 7 ] Eyileten C, Wicik Z, De Rosa S, et al. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in ischemic stroke-a comprehensive review and bioinformatic analysis [J]. *Cells*, 2018, 7(12): 249.
- [ 8 ] 李莉红, 庞文彪, 常凯, 等. 中国地鼠口腔颊黏膜癌中 miRNA 与 mRNA 表达谱的关联分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 158-164.
- [ 9 ] Rust R, Hofer AS, Schwab ME. Stroke promotes systemic endothelial inflammation and atherosclerosis [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(7): 593-595.
- [ 10 ] Cheng D, Talib J, Stanley CP, et al. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) attenuates endothelial dysfunction in mouse models of vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7): 1448-1457.
- [ 11 ] Liang S, Hu J, Zhang A, et al. miR-155 induces endothelial cell apoptosis and inflammatory response in atherosclerosis by regulating Bmal1 [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 128.
- [ 12 ] Canfrán-Duque A, Rotllan N, Zhang X, et al. Macrophage deficiency of miR-21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(9): 1244-1262.
- [ 13 ] Zhong L, Simard MJ, Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF-κB pathway and cell adhesion molecules during inflammation [J]. *FASEB J*, 2018, 32(8): 4070-4084.
- [ 14 ] Su Y, Yuan J, Zhang F, et al. MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 365.
- [ 15 ] Dong H, Cui B, Hao X. MicroRNA22 alleviates inflammation in ischemic stroke via p38 MAPK pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 735-744.
- [ 16 ] Wei Q, Tu Y, Zuo L, et al. MiR-345-3p attenuates apoptosis and inflammation caused by oxidized low-density lipoprotein by targeting TRAF6 via TAK1/p38/NF-κB signaling in endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117142.
- [ 17 ] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [ 18 ] Tian D, Sha Y, Lu JM, et al. MiR-370 inhibits vascular inflammation and oxidative stress triggered by oxidized low-density lipoprotein through targeting TLR4 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6231-6237.
- [ 19 ] Xiao Q, Zhu X, Yang S, et al. LPS induces CXCL16 expression in HUVECs through the miR-146a-mediated TLR4 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 143-149.
- [ 20 ] Viecelli Dalla Sega F, Fortini F, Aquila G, et al. Notch signaling regulates immune responses in atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1130.
- [ 21 ] Sun P, Li L, Liu YZ, et al. MiR-181b regulates atherosclerotic inflammation and vascular endothelial function through Notch1 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 3051-3057.
- [ 22 ] An TH, He QW, Xia YP, et al. MiR-181b antagonizes atherosclerotic plaque vulnerability through modulating macrophage polarization by directly targeting Notch1 [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6329-6341.
- [ 23 ] Gao ZF, Ji XL, Gu J, et al. MicroRNA-107 protects against inflammation and endoplasmic reticulum stress of vascular endothelial cells via KRT1-dependent Notch signaling pathway in a mouse model of coronary atherosclerosis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 12029-12041.
- [ 24 ] Qin JZ, Wang SJ, Xia C. MicroRNAs regulate nitric oxide release from endothelial cells by targeting NOS3 [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3): 275-282.
- [ 25 ] Yan H, Wang S, Li Z, et al. Upregulation of miRNA-155 expression by OxLDL in dendritic cells involves JAK1/2 kinase and transcription factors YY1 and MYB [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1371-1378.
- [ 26 ] Tang F, Yang TL. MicroRNA-126 alleviates endothelial cells injury in atherosclerosis by restoring autophagic flux via inhibiting of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1482-1489.
- [ 27 ] Liu L, Ding J, Leng X, et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke

- 2017 [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3): 117-130.
- [28] Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1035-1039.
- [29] Xue C, Shen Y, Li X, et al. Exosomes Derived from hypoxia-treated human adipose mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through the PKA signaling pathway [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(7): 456-465.
- [30] Fan J, Xu W, Nan S, et al. MicroRNA-384-5p promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke through the Delta-like ligand 4-mediated Notch signaling pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 39-54.
- [31] Zhang H, Wu J, Wu J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 29.
- [32] Liang Z, Chi YJ, Lin GQ, et al. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3485-3492.
- [33] Mirzaei H, Momeni F, Saadatpour L, et al. MicroRNA: relevance to stroke diagnosis, prognosis, and therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 856-865.
- [34] Kadir RRA, Alwjjaj M, Bayraktutan U. MicroRNA: an emerging predictive, diagnostic, prognostic and therapeutic strategy in ischaemic stroke [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 24.
- [35] Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 121(8): 970-980.
- [36] Chen Y, Song Y, Huang J, et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke [J]. *Front Neuro*, 2017, 8: 57.
- [37] Huang P, He XY, Xu M. The role of miRNA-146a and proinflammatory cytokines in carotid atherosclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6657734.
- [38] Wu J, Fan CL, Ma LJ, et al. Distinctive expression signatures of serum microRNAs in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5): 992-1001.
- [39] Jin F, Xing J. Circulating pro-angiogenic and anti-angiogenic microRNA expressions in patients with acute ischemic stroke and their association with disease severity [J]. *Neuro Sci*, 2017, 38(11): 2015-2023.
- [40] 范崇桂, 付国惠, 闪海霞, 等. 急性缺血性脑卒中病人血清 miR-7 和 miR-200b 表达水平及与脑侧支循环分级的关系探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(4): 670-674.
- [41] 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.
- [42] Wu X, Zhang X, Li D, et al. Plasma level of miR-99b may serve as potential diagnostic and short-term prognostic markers in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23093.

[收稿日期]2021-04-19

## (上接第 131 页)

- [37] 张玉娇, 杜娟娟, 侯应龙. 非编码 RNA 与心房颤动的重构机制及临床转化前景 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(5): 497-499.
- [38] Wang Y, Liu B. Circular RNA in diseased heart [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1240.
- [39] Xiao J, Zhang Y, Tang Y, et al. hsa-miR-4443 inhibits myocardial fibroblast proliferation by targeting THBS1 to regulate TGF- $\beta$ 1/ $\alpha$ -SMA/collagen signaling in atrial fibrillation [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(4): e10692.
- [40] She J, Guo M, Li H, et al. Targeting amino acids metabolic profile to identify novel metabolic characteristics in atrial fibrillation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(19): 2135-2146.
- [41] Zhou J, Sun L, Chen L, et al. Comprehensive metabolomic and proteomic analyses reveal candidate biomarkers and related metabolic networks in atrial fibrillation [J]. *Metabolomics*, 2019, 15(7): 96.
- [42] Kuhlisch C, Pohnert G. Metabolomics in chemical ecology [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(7): 937-955.
- [43] Puchades-Carrasco L, Pineda-Lucena A. Metabolomics in pharmaceutical research and development [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 35: 73-77.

[收稿日期]2021-09-16