

MicroRNA 与缺血性脑卒中防治的研究进展

俞倩 邓冬 闫文敏 周爽

201203 上海中医药大学针灸推拿学院

通信作者:周爽, Email: zhoushuang8008@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.017

【摘要】 缺血性脑卒中是一种常见的脑血管疾病,约占全部脑卒中比例的80%。microRNA (miRNA) 与缺血性脑卒中及其危险因素密切相关,可能成为缺血性脑卒中的生物标志物和治疗靶点。现对 miRNA 的作用机制及其与缺血性脑卒中的相关性进行综述。

【关键词】 microRNAs; 缺血性脑卒中; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81574059, 81874505)

Research progress of the correlation between miRNA expression level and prevention and treatment of cerebral arterial thrombosis Yu Qian, Deng Dong, Yan Wenmin, Zhou Shuang
Rehabilitation Department, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
Corresponding author: Zhou Shuang, Email: zhoushuang8008@163.com

【Abstract】 Cerebral arterial thrombosis is a common cerebrovascular disease. It accounts for about 80% of all cerebral apoplexy. MicroRNA (miRNA) MiRNA is closely related to cerebral arterial thrombosis and its risk factors and could be the biomarker and therapeutic target of cerebral arterial thrombosis. This review summarizes the operating mechanism of miRNA and the correlation between miRNA and cerebral arterial thrombosis.

【Key words】 microRNAs; Cerebral arterial thrombosis; Review

Fund Programs: National Natural Science Fundation of China (81574059, 81874505)

microRNA(miRNA) 是一类内生的、长度约为 21 ~ 25 个核苷酸的小 RNA, 在细胞内具有多种重要的调节作用。缺血性脑卒中是一类由于脑供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死的疾病, 具有高发生率、高致残率、高复发率、高死亡率的特点, 由于缺乏有效的治疗措施, 造成了严重的社会负担, 是危害严重的全球性问题。近年来, 对 miRNA 与缺血性脑卒中发病机制的相关性研究取得诸多进展, 现对 miRNA 在缺血性脑卒中发病机制和预防治疗的相关性方面的研究进行综述。

一、miRNA 的作用机制

miRNA 通过位于 miRNA 5' 的种子序列与来自靶基因的 mRNA 3'UTR 互补结合, 从而调控基因表达。miRNA 转录后诱导沉默复合体, 抑制 mRNA 的翻译, 或导致 mRNA 降解, 从而抑制蛋白质的翻译^[1]。miRNA 对靶基因的调控呈反向调节, miRNA 的过表达导致蛋白质的下调; 反之, miRNA 表达下调会导致目标蛋白质的上调。研究发现, miRNA 的表达水

平与 mRNA 的翻译呈负相关^[2]。

二、miRNA 在缺血性脑卒中患者中的特异性表达

大脑是人体中最复杂的器官, 比人体其他组织器官拥有更多特异性表达的 miRNA, 目前已发现 70% 的已知 miRNA 在脑组织中表达, 包括 miR-9, miR-128, miR-7, miR-125ab, miR-23, miR-132, miR-137, miR-139, miR-124ab, miR-134, miR-135, miR-153, miR-219 等^[3]。其中部分 miRNA 的表达水平与缺血性脑卒中相关。研究发现, miR-17 的表达水平在急性缺血性脑卒中患者中升高^[4]。miR-200b、miR-21 和 miR-124 的表达水平与脑卒中相关, 尤其对缺血性损伤非常敏感^[5]。miR-221、miR-622、miR-649、miR-223 和 miR-210 的表达水平与缺血性脑卒中的发生有显著关联, 有望作为缺血性脑卒中的生物标志物^[6-7]。应用生物信息学技术分析发现, 缺血性脑卒中患者外周血中存在差异性表达的 miRNA, hsa-miR-15a-5p、hsa-miR-106b-5p、hsa-let-7c-5p、hsa-let-7i-5p、hsa-let-7g-5p 与缺血性脑卒中的发病密切相关^[8]。miRNA 在缺血性脑卒中患者中

呈特异性表达,可作为临床诊断缺血性脑卒中的可靠生物标志物。

三、miRNA在缺血性脑卒中治疗中的作用

1. miRNA与缺血性脑卒中后炎症反应:缺血性脑卒中后所产生的炎症因子会加重血管的基础病变,而血管的进一步病变会加重脑卒中严重性的恶性循环。脑特异性miRNA参与调节缺血性脑卒中后炎症应答水平,有望成为缺血性脑卒中重要的炎症指标。通过动物实验发现miR-377、miR-210、miR-155水平降低可以减少缺血性脑损伤后产生的炎症反应^[9-12]。而miRNA-124、miRNA-9、miRNA-219水平降低加剧炎症反应及脑组织炎症损伤^[13-14]。又有研究发现,通过上调miR-7的表达水平,可以显著减少炎症反应和细胞损伤^[15]。由此可知,通过调节miRNA的表达水平,可以减轻缺血性脑卒中后产生的炎症反应,有效降低缺血性脑卒中造成的损伤。

2. miRNA与缺血性脑卒中后细胞凋亡:细胞凋亡可能导致急性缺血性脑损伤后的神经元死亡,但其潜在机制尚未完全了解,可能与自由基的过量产生, Ca²⁺超载和兴奋毒性有关^[16]。有研究发现,通过抑制miR-106b-5p的表达,可以减少缺血性脑卒中后的细胞凋亡^[17]。动物实验发现抑制miRNA-634和miR-30d-5p的表达可以抑制细胞凋亡^[18-19]。miR-124可直接抑制缺血性脑卒中小鼠的细胞发挥神经保护作用^[20]。这些数据提示未来miRNA可能作为缺血性脑卒中的治疗靶点。

3. miRNA与缺血性脑卒中后细胞自噬:自噬是溶酶体介导的非必需或受损细胞成分的降解过程,在细胞存活、分化和发育中起重要的稳态作用以维持体内平衡。自噬涉及多种脑血管疾病,包括缺血性脑卒中。在健康细胞中,自噬在适应营养剥夺和消除聚集蛋白中起关键作用,然而不适当的自噬激活可能导致脑缺血中的细胞死亡^[21]。有研究发现,通过抑制细胞自噬,可以减轻缺血性脑损伤。下调lncrna MALAT1可以通过调节缺血性脑卒中miR-30a抑制Beclin1依赖性自噬,减轻神经细胞死亡^[22]。动物实验结果表明miR-9a-5p的表达水平与细胞自噬呈负相关,过表达miR-9a-5p可以抑制细胞自噬,可能是减轻缺血性脑损伤的潜在方法^[23]。又有研究证明,适当增强细胞自噬,也对缺血性脑损伤有保护作用。抑制miR-497可以通过增强自噬来保护脑缺血性损伤^[24]。

4. miRNA与缺血性脑卒中后血管新生:血管新生是指从已有的血管内皮发展而形成新的血管,是促血管形成因子和抑制因子协调作用的复杂过程。缺血性脑卒中的治疗原则在于侧支通路的再建,通过诱导血管新生来促进缺血周边正常组织的侧支循环,在已阻塞或狭窄的动脉周围组成新生的循环旁路,完成缺血部位自我搭桥,可减轻缺血组织的坏死现象。miRNA通过对血管内皮细胞的调节作用,参与了血管新生的过程。研究发现,调节miRNA的表达水平能够有效地促进血管新生,减轻脑缺血造成的损伤。下调miR-195、miRNA-150以及miR-155的表达水平能够负向调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,促进缺血性脑卒中后血管新生^[25-27];上调miRNA-137的表达水平能够增强内皮祖细胞的增殖,促进血管新生^[28]。部分miRNA可直接作用于其靶基因,促进血管新生。miRNA-126-3p和miRNA-126-5p可直接抑制其靶PTPN9,促进血管新生^[29];miRNA-107可直接下调Dicer-1,增加VEGF的表达,促进血管新生^[30]。miRNA-210对血管新生有明显的促进作用^[31],而micro-493及miR-376B-5P则对血管新生有明显的抑制作用,可能成为缺血性脑卒中的潜在治疗靶点^[32-33]。通过调查统计发现,缺血性脑血管病患者的miR-132较健康人低,有望发展成为该疾病的潜在治疗靶点,但其机制仍有待进一步研究^[34]。

四、miRNA对缺血性脑卒中危险因素的防治

1. miRNA防治动脉粥样硬化:脑动脉粥样硬化是以进行性脂质沉积、纤维组织增生和炎性细胞浸润为特征的累及全身大、中型弹性和肌性动脉的慢性疾病在脑供血动脉系统中的表现。动脉粥样硬化性血栓形成是造成缺血性卒中最重要病因之一。动脉粥样硬化人群是缺血性脑卒中的高危人群。下调部分miRNA的表达水平,可以防治动脉粥样硬化。抑制miR-103的表达,可以减轻内皮细胞对动脉分叉处自然发生的扰动血流的适应不良,从而减轻动脉粥样硬化^[35]。上调部分miRNA的表达水平,也可以防治动脉粥样硬化。let-7 miRNA水平在糖尿病相关动脉粥样硬化模型中降低,恢复其表达为糖尿病相关动脉粥样硬化提供新的治疗靶点^[36]。不同miRNA通过不同调节作用,都能够防治动脉粥样硬化。miR-146a通过抑制内皮细胞的炎症反应,对动脉粥样硬化具有保护作用^[37]。miR-33通过调节巨噬细胞自噬,也能够减少动脉粥样硬化^[38]。

2. miRNA防治高血压:缺血性脑卒中发生的前提之一是血管的退化。高血压患者由于血流对血管壁的压力增高,使得正常血管无法耐受,血管内膜逐渐钙化。当血管斑块脱落,堵塞血管时,就会造成缺血性脑卒中。部分miRNA是高血压的生物标志物。研究发现,血浆let-7 miRNA可能是监测高血压终末器官损害的潜在指标^[39]。miR-103a-2-5p和miR-585-5p与高血压差异表达,可能成为预测高血压的重要指标^[40]。部分miRNA是高血压的潜在治疗靶点。研究发现,低水平的miRNA-21是控制良好的高血压患者动脉硬化降低的标志物,未来可能成为高血压的治疗靶点^[41]。

五、小结

目前,缺血性脑卒中的发病率正在逐年上升,而临床上对其诊断还停留在影像检查和症状分析层面。miRNA的发现为缺血性脑卒中的诊断和治疗提供了一个新的研究方向。随着对miRNA的研究日益深入,人们对缺血性脑卒中的发生、发展机制有了进一步的了解。miRNA广泛参与缺血性脑卒中的发生、发展过程,通过调节炎症反应、细胞自噬与凋亡以及血管新生等,有望成为缺血性脑卒中新的治疗靶点。

然而,miRNA是一个庞大的调控系统,其对机体的调节作用是一个复杂的过程。目前对miRNA与缺血性脑卒中的研究还停留在初级阶段,其作用机制仍不明确,需要进一步的研究以明确其机制。对miRNA与缺血性脑卒中的研究数量也不充足,且大多是动物模型实验,缺少大样本的实验数据以提供支持。

总之,miRNA作为缺血性脑卒中新的生物标志物和靶点,越来越受到医学研究人员的重视,今后通过对其在疾病中发挥的作用以及作用机制的进一步研究,为今后相关疾病的治疗带来新的方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计及撰写为俞倩,资料收集为俞倩、闫文敏,论文修订为邓冬,周爽审校

参 考 文 献

- [1] Ryan BC, Lowe K, Hanson L, et al. Mapping the Pax6 3' untranslated region microRNA regulatory landscape[J]. BMC Genomics, 2018, 19(1): 820. DOI: 10.1186/s12864-018-5212-x.
- [2] Yunta M, Nieto-Díaz M, Esteban FJ, et al. MicroRNA dysregulation in the spinal cord following traumatic injury[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34534. DOI: 10.1371/journal.pone.0034534.
- [3] Madrigal-Matute J, Rotllan N, Aranda JF, et al. MicroRNAs and atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2013, 15(5): 322. DOI: 10.1007/s11883-013-0322-z.
- [4] Kim JM, Jung KH, Chu K, et al. Atherosclerosis-Related Circulating MicroRNAs as a Predictor of Stroke Recurrence[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(3): 191-197. DOI: 10.1007/s12975-015-0390-1.
- [5] Sessa F, Maglietta F, Bertozzi G, et al. Human Brain Injury and miRNAs: An Experimental Study[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): E1546. DOI: 10.3390/ijms20071546.
- [6] 张晋伟. miRNA-221、miRNA-622、miRNA-649在缺血性脑卒中患者外周血中的表达及意义[J]. 医学研究与教育, 2017, 34(2): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2017.02.003. Zhang SW. Expression and significance of miRNA-221, miRNA-622 and miRNA-649 in peripheral blood of patients with ischemic stroke[J]. Medical Research and Education, 2017, 34(2): 14-18.
- [7] 郭夏青. miR-223、miR-210在糖尿病合并缺血性脑卒中患者血浆中的表达及意义[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(7): 722-725. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.07.018. Guo XQ. The expression and clinical significance of plasma miR-223, miR-210 in diabetes mellitus patients with ischemic stroke[J]. Journal of Clinical Cardiology(China), 2016, 32(7): 722-725.
- [8] 胡瑞婷, 欧世宁, 覃东华, 等. 缺血性脑卒中患者外周血miRNA生物信息学分析研究[J]. 广西医学, 2016, 38(6): 759-765. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.06.02. Hu RT, Ou SN, Qin DH, et al. Bioinformatics study of microRNA in peripheral blood of patients with ischemic stroke[J]. Guangxi Medical Journal, 2016, 38(6): 759-765.
- [9] 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. DOI: 10.1002/jcb.26181.
- [10] Huang L, Ma Q, Li Y, et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice[J]. Exp Neurol, 2018, 300: 41-50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.024.
- [11] Wen Y, Zhang X, Dong L, et al. Acetylbritannilactone Modulates MicroRNA-155-Mediated Inflammatory Response in Ischemic Cerebral Tissues[J]. Mol Med, 2015, 21: 197-209. DOI: 10.2119/molmed.2014.00199.
- [12] Pena-Philippides JC, Caballero-Garrido E, Lordkipanidze T, et al. In vivo inhibition of miR-155 significantly alters post-stroke inflammatory response[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 287. DOI: 10.1186/s12974-016-0753-x.
- [13] Liu Y, Zhang J, Han R, et al. Downregulation of serum brain specific microRNA is associated with inflammation and infarct volume in acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(2): 291-295. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.05.042.
- [14] 李松. 缺血性脑卒中急性期血清脑特异性miRNAs水平的变化及与炎症应答和梗死体积的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(10): 7-9. DOI: 1673-5110(2016)10-0007-03. Li S. Changes of the levels of serum specific miRNAs at acute stage of cerebral ischemic stroke and its correlation with inflammatory response and infarction volume[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2016, 19(10): 7-9.
- [15] Dong YF, Chen ZZ, Zhao Z, et al. Potential role of microRNA-7 in the anti-neuroinflammation effects of nicorandil in astrocytes induced by oxygen-glucose deprivation[J]. J Neuroinflammation,

- 2016, 13(1): 60. DOI: 10.1186/s12974-016-0527-5.
- [16] Radak D, Katsiki N, Resanovic I, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(2): 115-122. DOI: 10.2174/1570161115666161104095522.
- [17] Li P, Shen M, Gao F, et al. An Antagomir to MicroRNA-106b-5p Ameliorates Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Rats Via Inhibiting Apoptosis and Oxidative Stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2901-2921. DOI: 10.1007/s12035-016-9842-1.
- [18] Chang Y, Huang W, Sun Q, et al. MicroRNA-634 alters nerve apoptosis via the PI3K/Akt pathway in cerebral infarction [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2145-2154. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3777.
- [19] Zhao F, Qu Y, Zhu J, et al. miR-30d-5p Plays an Important Role in Autophagy and Apoptosis in Developing Rat Brains After Hypoxic-Ischemic Injury [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(8): 709-719. DOI: 10.1093/jnen/nlx052.
- [20] Sun Y, Gui H, Li Q, et al. MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(10): 813-819. DOI: 10.1111/cns.12142.
- [21] Huang XP, Ding H, Lu JD, et al. Autophagy in cerebral ischemia and the effects of traditional Chinese medicine [J]. *J Integr Med*, 2015, 13(5): 289-296. DOI: 10.1016/S2095-4964(15)60187-X.
- [22] Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-Regulation of Lncrna MALAT1 Attenuates Neuronal Cell Death Through Suppressing Beclin1-Dependent Autophagy by Regulating Mir-30a in Cerebral Ischemic Stroke [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 182-194. DOI: 10.1159/000480337.
- [23] Wang N, Yang L, Zhang H, et al. MicroRNA-9a-5p Alleviates Ischemia Injury After Focal Cerebral Ischemia of the Rat by Targeting ATG5-Mediated Autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1): 78-87. DOI: 10.1159/000486224.
- [24] Chen X, Lin S, Gu L, et al. Inhibition of miR-497 improves functional outcome after ischemic stroke by enhancing neuronal autophagy in young and aged rats [J]. *Neurochem Int*, 2019, pii: S0197-0186(18)30662-4. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.01.005.
- [25] Zhao WJ, Zhang HF, Su JY. Downregulation of microRNA-195 promotes angiogenesis induced by cerebral infarction via targeting VEGFA [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5434-5440. DOI: 10.3892/mmr.2017.7230.
- [26] He QW, Li Q, Jin HJ, et al. MiR-150 Regulates Poststroke Cerebral Angiogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor in Rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(6): 507-517. DOI: 10.1111/cns.12525.
- [27] Meng YC, Ding ZY, Wang HQ, et al. Effect of microRNA-155 on angiogenesis after cerebral infarction of rats through AT1R/VEGFR2 pathway [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(10): 829-835. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.09.009.
- [28] Liu XL, Wang G, Song W, et al. microRNA-137 promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke mice by targeting NR4A2 through the Notch pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5255-5266. DOI: 10.1002/jcp.26312.
- [29] Qu M, Pan J, Wang L, et al. MicroRNA-126 Regulates Angiogenesis and Neurogenesis in a Mouse Model of Focal Cerebral Ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 15-25. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.02.002.
- [30] Li Y, Mao L, Gao Y, et al. MicroRNA-107 contributes to post-stroke angiogenesis by targeting Dicer-1 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13316. DOI: 10.1038/srep13316.
- [31] Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain [J]. *Gene Ther*, 2014, 21(1): 37-43. DOI: 10.1038/gt.2013.55.
- [32] Li Q, He Q, Baral S, et al. MicroRNA-493 regulates angiogenesis in a rat model of ischemic stroke by targeting MIF [J]. *FEBS J*, 2016, 283(9): 1720-1733. DOI: 10.1111/febs.13697.
- [33] Li LJ, Huang Q, Zhang N, et al. miR-376b-5p regulates angiogenesis in cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 527-535. DOI: 10.3892/mmr.2014.2172.
- [34] Che F, Du H, Zhang W, et al. MicroRNA-132 modifies angiogenesis in patients with ischemic cerebrovascular disease by suppressing the NF κ B and VEGF pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2724-2730. DOI: 10.3892/mmr.2017.8138.
- [35] Hartmann P, Zhou Z, Ntarelli L, et al. Endothelial Dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10521. DOI: 10.1038/ncomms10521.
- [36] Brennan E, Wang B, McClelland A, et al. Protective Effect of let-7 miRNA Family in Regulating Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis [J]. *Diabetes*, 2017, 66(8): 2266-2277. DOI: 10.2337/db16-1405.
- [37] Cheng HS, Besla R, Li A, et al. Paradoxical Suppression of Atherosclerosis in the Absence of microRNA-146a [J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 354-367. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310529.
- [38] Ouimet M, Ediriweera H, Afonso MS, et al. microRNA-33 Regulates Macrophage Autophagy in Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1058-1067. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308916.
- [39] Huang YQ, Huang C, Chen JY, et al. Plasma expression level of miRNA let-7 is positively correlated with carotid intima-media thickness in patients with essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 843-847. DOI: 10.1038/jhh.2017.52.
- [40] Dluzen DF, Kim Y, Bastian P, et al. MicroRNAs Modulate Oxidative Stress in Hypertension through PARP-1 Regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3984280. DOI: 10.1155/2017/3984280.
- [41] Parthenakis F, Marketou M, Kontaraki J, et al. Low Levels of MicroRNA-21 Are a Marker of Reduced Arterial Stiffness in Well-Controlled Hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(3): 235-240. DOI: 10.1111/jch.12900.

(收稿日期: 2019-03-21)

(本文编辑: 戚红丹)