·脑卒中专题·

MicroRNA-125与缺血性脑卒中的相关性研究进展

刘湘雯 张卓伯
150000 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科三病房
通信作者：张卓伯，Email：332485759@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2020.10.006

【摘要】 脑卒中以缺血性脑卒中为主，其发病率及复发率高，是致死、致残率日益增长的非传染性疾病。研究表明microRNA-125(miR-125)可参与缺血性脑卒中的多种病理生理过程，miR-125的表达与静脉溶栓、血管内溶栓的预后情况有显著的相关性。现就miR-125与缺血性脑卒中的相关性研究进展作一综述。

【关键词】 缺血性脑卒中； miR-125； 炎症级联反应； 综述

Research progress on the correlation between microRNA-125 and ischemic stroke *Liu Xiangwen, Zhang Zhuobo*

Ward 3, Department of Neurology, the Fourth Hospital of Medical University, Harbin 150000, China
Corresponding author: Zhang Zhuobo, Email: 332485759@qq.com

【Abstract】 Stroke is dominated by ischemic stroke, which has a high incidence and recurrence rate. It is a non-communicable disease with increasing mortality and disability rate. Studies have shown that microRNA-125 (miR-125) can participate in various pathophysiological processes of ischemic stroke, and the expression of miR-125 is significantly correlated with the prognosis of intravenous and intravascular thrombolysis. This article summarizes the research progress of the correlation between miR-125 and ischemic stroke.

【Key words】 Ischemic stroke； miR-125； Inflammatory cascade； Review

脑卒中是全球第二大死亡病因，每年死亡人数约550万，是全球致残的主要原因，约有50%的患者留有慢性残疾[1]。缺血性脑卒中是最常见的脑卒中亚型[2]，特征是阻断大脑供血后出现的供氧和营养物质不足，导致解剖结构改变和大量病理过程发生[3]，包括凋亡、炎性反应、兴奋性毒性、氧化应激和线粒体功能障碍等，最终导致神经元死亡，造成感觉、运动和认知功能障碍[4-5]。因此，寻找缺血性脑卒中的临床治疗靶点及预后标志物非常必要。

研究表明，miR-125可参与调控多种与缺血性脑卒中相关的病理生理过程[6-7]，miR-125的表达高峰发生在急性脑梗死的早期阶段[8]，且在脑缺血后迅速发生显著的变化。所以，进一步了解miR-125在缺血性脑卒中的作用机制，将为缺血性脑卒中的治疗和预后提供新的思路。

一、miR-125的生物学特性及功能

miR-125主要存在于人类中枢神经系统，由miR-125a和miR-125b组成。在中枢神经系统中，miR-125有3个同源物，hsa-miR125a、hsa-miR-125b-1和hsa-miR-125b-2，它们共享相同的种子序列，但是分别在不同的染色体上组织成簇。miR-125a和miR-125b分别由两个不同的成熟miRNA(5p和3p)组成，来自前miRNA的5′或3′臂。在miR-125变体中，miR-125-5p的表达通常比miR-125-3p高[9-10]。

miR-125参与调节中枢神经系统多个生物学调节过程，包括多巴胺能神经元形成[11]、突触功能调节[12]、tau蛋白磷酸化、线粒体功能及神经元凋亡[13]等。这些途径协同影响中枢神经系统。Ma等[13]发现miR-125b参与调控阿尔茨海默病的发病机制是通过促进病理性tau磷酸化。Pogue和Lukiw[14]认为miR-125b通过靶向抑制相关基因在老年性黄斑变性中发挥重要作用。Reijerkerk等[15]研究发现miR-125a-5p可重建以内皮细胞为基础的脑血管系统，促进血脑屏障的修复，可能成为治疗多发性硬化的新路径。最新研究表明，调节miR-125与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(NLRP1)之间的信号通

路对新生儿缺血缺氧性脑病起到保护作用[16]。

二、miR-125与脂质代谢及动脉粥样硬化

缺血性脑卒中的防治主要是控制危险因素，高血压、动脉粥样硬化和糖尿病是常见的可干预的危险因素。miR-125a-5p在调节脂质摄取和氧甾醇结合蛋白(OSBP)相关蛋白9(ORP9)表达方面发挥重要作用，ORP9参与脂质代谢和膜转运过程，miR-125a-5p是ORP9的生物学验证靶点之一[17]。研究表明，miR-125a-5p在氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)暴露后的巨噬细胞中含量显著增加，miR-125a-5p可通过减少oxLDL新型受体1(LOX-1)和CD68的表达调节巨噬细胞对oxLDL的摄取[18]，也可通过抑制oxLDL刺激下巨噬细胞的炎症反应，减少炎性因子的释放[19]。Xu等[20]发现miR-125a/b-5p在血管内皮细胞中高表达，血管内皮损伤和oxLDL可刺激ET-1的基因表达。

Li等[8]发现，oxLDL刺激miR-125a后，其表达增加了4倍以上，而miR-125b的表达在被oxLDL刺激后则持续下降，原因是两种miRNA的调控系统不同，oxLDL对miR-125a和miR-125b调控的相反作用倾向于两者协同调节ET-1的产生[21]。综上，miR-125a/b-5p有抑制ET-1表达的作用，miR-125a和miR-125b在动脉粥样硬化发病过程中可起保护作用。

三、miR-125与缺血后炎性级联反应

缺血性脑卒中损伤主要发生在缺血早期，梗死核心区的血流被快速阻断[22]。随后发生缺血后的炎性级联反应，产生不同的促炎介质，包括细胞因子、细胞黏附因子、蛋白酶及趋化因子等，使缺血性脑损伤进一步加重[23]。miR-125a-5p通过抑制oxLDL刺激单核巨噬细胞发生的炎性反应，可减少一些炎性细胞因子(如IL-2、IL-6、TNF-α、TGF-β)分泌[19]。miR-125a-5p以锌指样转录因子13(KLF13)为靶点降低脂多糖诱导M1表达，促进白细胞介素-4(IL-4)诱导M2的表达[24]，Toll样受体2(TLR2)与TLR4可增强miR-125a-5p的表达[25]。

miR-125b-5p通过减少小胶质细胞中促炎因子的释放(如TNF-α)减轻缺血再灌注损伤[26-27]。Li等[28]向大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型的鞘内注射miR-125b模拟物，通过靶向TP53诱导核蛋白1(TP53INP1)抑制肿瘤抑制蛋白p53与caspase-3之间的信号传导通路，进一步降低IL-1β和TNF-α的释放，减轻神经炎症，可有效保护神经元功能。Liang等[29]发现miR-125b参与调控脑缺血再灌注的神经元凋亡机制，通过直接抑制蛋白激酶CK2α的表达，进而激活NADPH氧化酶。miR-125b-5p可通过降低胱硫醚-β-合成酶的合成抑制硫化氢的生成，用于加重氧糖剥夺模型诱导的损伤[30]。

也有研究发现miR-125b通过增加N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亚基NR2A的表达增加兴奋性神经毒性[12]。miR-125b通过介导TNF-α诱导蛋白3(TNFAIP3)来激活NF-κB信号。另一方面，miR-125b是NF-κB的直接转录靶点，因此，miR-125与NF-κB之间存在一个正向的自我调节环，可加强和延长NF-κB的活性[31]。另外，在IL-6的星形胶质细胞中发现星形胶质细胞表型和miR-125b的水平升高，这说明IL-6介导的炎性反应和miR-125b上调是卒中后星形胶质细胞增生的潜在介质[32-33]。综上，miR-125在缺血后炎性级联反应中具有一定的保护作用，但尚不能定论，需要不断完善相关研究。

四、miR-125与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是最常见的缺血性脑损伤疾病，严重威胁人类的健康和生命[34]。现如今对缺血性脑卒中的治疗策略有限[35]，静脉溶栓仅改善了很小一部分急性脑梗死症状发作后的预后[37]。所以，在疾病发生的早期准确判断并进行干预必不可少。Tiedt等[6]发现miR-125a-5p含量在缺血性脑卒中发生后的90 d内持续升高，而miR-125b-5p在脑缺血急性期升高后迅速又恢复到正常水平。miR-125a-5p、miR-125b-5p在急性脑梗死发生后表现出较高的特异性，它们的表达峰值可更准确地确定疾病的发生时间，较CT检查的敏感性更高，miR-125a-5p的表达水平在发病6.5 h达到高峰，miR-125b-5p的表达水平在发病4.6 h时达到高峰。原因可能与血小板聚集或血栓形成有关，血小板可能是miR-125a-5p、miR-125b-5p升高的主要来源。

He等[37]通过采集动脉溶栓治疗后24 h患者的血样得出结论，miR-125b-5p在发病90 d内预后不良的患者中的表达水平显著高于预后良好的患者，因此，miR-125b-5p可作为急性脑梗死患者接受血管内溶栓治疗后的独立预后指标。也有相关证据表明，急性期缺血性脑卒中患者血浆中的miR-125b含量增加比亚急性期缺血性脑卒中患者更显著[30,38]。此外，在大脑中动脉闭塞模型和氧糖剥夺模型中，miR-125b-5p的含量也明显升高。综上证实miR-125可作为判断急性脑梗死发生时间和判断预后的生物标志物。

五、小结

缺血性脑卒中是指各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍，导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死。miR-125作为一类在中枢神经系统中富集的miRNA，其在缺血性脑卒中发生、发展的不同阶段发挥重要的作用。从大多数研究来看，miR-125在动脉粥样硬化发病过程中起保护作用，但miR-125在参与早期缺血性脑卒中的炎性级联反应过程中作用机制并不明确，需要更深入的研究。综上所述，miR-125可作为判断缺血性脑卒中发生时间的标志物，而且具有判断静脉溶栓，血管内治疗后预后情况的作用潜力。然而，miR-125结合靶点的多样性也带来了潜在的困难，进一步剖析miR-125参与具体病理的生理机制，将为缺血性脑卒中的诊治提供新的契机。

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、设计、资料收集及撰写为刘湘雯，论文修订为刘湘雯，张卓伯审校

参 考 文 献

[1] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 [J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.

[2] Donkor ES. Stroke in the 21 st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life[J]. Stroke Res Treat, 2018, 2018: 3238165. DOI: 10.1155/2018/3238165.

[3] Chen ZX, Xu QQ, Shan CS, et al. Borneol for Regulating the Permeability of the Blood-Brain Barrier in Experimental Ischemic Stroke: Preclinical Evidence and Possible Mechanism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 2936737. DOI: 10.1155/2019/2936737.

[4] Sun F, Wang XM, Mao XO, et al. Ablation of neurogenesis attenuates recovery of motor function after focal cerebral ischemia in middle-aged mice[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46326. DOI: 10.1371/journal.pone.0046326.

[5] Escobar I, Xu J, Jackson CW, et al. Altered Neural Networks in the Papez Circuit: Implications for Cognitive Dysfunction after Cerebral Ischemia[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(2): 425-446. DOI: 10.3233/JAD-180875.

[6] 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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311572.

[7] Guo YW, Hong WM, Wang XM, et al. MicroRNAs in Microglia: How do MicroRNAs Affect Activation, Inflammation, Polarization of Microglia and Mediate the Interaction Between Microglia and Glioma[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 125. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00125.

[8] Li GW, Morris-Blanco KC, Lopez MS, et al. Impact of microRNAs on ischemic stroke: From pre- to post-disease[J]. Prog Neurobiol, 2018, 163/164: 59-78. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.002.

[9] Khoshnam SE, Winlow W, Farbood Y, et al. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents[J]. J Stroke, 2017, 19(2): 166-187. DOI: 10.5853/jos.2016.01368.

[10] Li GD, So AY, Sookram R, et al. Epigenetic silencing of miR-125b is required for normal B-cell development[J]. Blood, 2018, 131(17): 1920-1930. DOI: 10.1182/blood-2018-01-824540.

[11] Stappert L, Borghese L, Roese-Koerner B, et al. MicroRNA-based promotion of human neuronal differentiation and subtype specification[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59011. DOI: 10.1371/journal.pone.0059011.

[12] Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132 [J]. Neuron, 2010, 65(3): 373-384. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.005.

[13] Ma XH, Liu LL, Meng J. MicroRNA-125b promotes neurons cell apoptosis and Tau phosphorylation in Alzheimer's disease [J]. Neurosci Lett, 2017, 661: 57-62. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.09.043.

[14] Pogue AI, Lukiw WJ. Up-regulated Pro-inflammatory MicroRNAs (miRNAs) in Alzheimer's disease (AD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD) [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 1021-1031. DOI: 10.1007/s10571-017-0572-3.

[15] Reijerkerk A, Lopez-Ramirez MA, van Het Hof B, et al. MicroRNAs regulate human brain endothelial cell-barrier function in inflammation: implications for multiple sclerosis[J]. J Neurosci, 2013, 33(16): 6857-6863. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3965-12.2013.

[16] Huang J, Lu WT, Doycheva DM, et al. IRE1α inhibition attenuates neuronal pyroptosis via miR-125/NLRP1 pathway in a neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy rat model[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 152. DOI: 10.1186/s12974-020-01796-3.

[17] Kim YD, Cha MJ, Kim J, et al. Long-term mortality in patients with coexisting potential causes of ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2015, 10(4): 541-546. DOI: 10.1111/ijs.12013.

[18] Mehta JL, Sanada N, Hu CP, et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet[J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1634-1642. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.149724.

[19] Chen T, Huang ZQ, Wang LS, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages[J]. Cardiovasc Res, 2009, 83(1): 131-139. DOI: 10.1093/cvr/cvp121.

[20] Xu HS, Duan JH, Wang W, et al. Reactive oxygen species mediate oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 gene expression via extracellular signal-regulated kinase in vascular endothelial cells[J]. J Hypertens, 2008, 26(5): 956-963. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f56bb7.

[21] Li D, Yang PY, Xiong QH, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. J Hypertens, 2010, 28(8): 1646-1654. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833a4922.

[22] Simats A, García-Berrocoso T, Montaner J. Neuroinflammatory biomarkers: From stroke diagnosis and prognosis to therapy[J].

Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(3): 411-424. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.025.

[23] Galea J, Brough D. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease[J]. J Inflamm Res, 2013, 6: 121-128. DOI: 10.2147/JIR.S35629.

[24] Banerjee S, Cui HC, Xie N, et al. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation[J]. J Biol Chem, 2013, 288(49): 35428-35436. DOI: 10.1074/jbc.M112.426866.

[25] Liu YQ, Li YJ, Ren ZX, et al. MicroRNA-125a-3p is involved in early behavioral disorders in stroke-afflicted rats through the regulation of Cadm2 [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(6): 1851-1859. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3179.

[26] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock[J]. J Immunol, 2007, 179(8): 5082-5089. DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5082.

[27] 陈霜霜. miRNA125b-5p对缺血再灌注脑损伤的保护作用及作用机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

[28] Li XQ, Yu Q, Tan WF, et al. MicroRNA-125b mimic inhibits ischemia reperfusion-induced neuroinflammation and aberrant p53 apoptotic signalling activation through targeting TP53INP1 [J]. Brain Behav Immun, 2018, 74: 154-165. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.002.

[29] Liang Y, Xu J, Wang Y, et al. Inhibition of MiRNA-125b Decreases Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Targeting CK2α/NADPH Oxidase Signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 1818-1826. DOI: 10.1159/000487873.

[30] Shen YQ, Shen ZQ, Guo LY, et al. MiR-125b-5p is involved in oxygen and glucose deprivation injury in PC-12 cells via CBS/H2S pathway[J]. Nitric Oxide, 2018, 78: 11-21. DOI: 10.1016/j.niox.2018.05.004.

[31] Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-κB pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(20): 7865-7870. DOI: 10.1073/pnas.1200081109.

[32] Lukiw WJ, Pogue AI. Induction of specific micro RNA (miRNA) species by ROS-generating metal sulfates in primary human brain cells[J]. J Inorg Biochem, 2007, 101(9): 1265-1269. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2007.06.004.

[33] Rink C, Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology[J]. Physiol Genomics, 2011, 43(10): 521-528. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00158.2010.

[34] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(9): 913-924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

[35] Ding Z, Tong WC, Lu XX, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review[J]. Interv Neurol, 2014, 2(4): 201-211. DOI: 10.1159/000362677.

[36] Kikuchi K, Miura N, Kawahara KI, et al. Edaravone (Radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke[J]. Biomed Rep, 2013, 1(1): 7-12. DOI: 10.3892/br.2012.7.

[37] He XW, Shi YH, Zhao R, et al. Plasma Levels of miR-125b-5p and miR-206 in Acute Ischemic Stroke Patients After Recanalization Treatment: A Prospective Observational Study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1654-1661. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.026.

[38] Li DB, Liu JL, Wang W, et al. Plasma Exosomal miR-422a and miR-125b-2-3p Serve as Biomarkers for Ischemic Stroke[J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(4): 330-337. DOI: 10.2174/1567202614666171005153434.

(收稿日期: 2020-09-30)
(本文编辑: 戚红丹)