

miR-210 与缺血性脑卒中的最新研究进展

靳兰洁 舒 适 周 爽

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)04-0256-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.04.020

1 miR-210 简述

MicroRNA(miRNA)是一类生物体内自然生成的长度约 21~23 nt 的单链非编码小 RNA。1993 年 Ambros 等在研究线虫体内发现了第 1 个 miRNA,即 line-4 参与调节线虫的幼虫发育进程^[1]。2007 年报道了 miRNA 的表达受到缺氧的影响,而且在缺氧的正常或者肿瘤细胞中 miR-210 是目前众多 miRNA 中公认的表达水平最稳定且显著的 miRNA 之一。近年来研究发现,miR-210 与缺血性脑卒中密切相关。有研究报道,在缺氧环境下内皮细胞中的 miR-210 不仅表达上调,而且能够促进血管新生^[2];同时与神经系统的生理病理状态密切相关。

2 缺血/低氧条件下 miR-210 对细胞增殖和细胞周期的调控

miR-210 参与调控细胞周期是通过下调细胞增殖蛋白的表达实现的。E2F3 是 miR-210 的一个直接靶点^[3],在 DNA 复制的同时转录因子 E2F3 调控细胞周期从 G1 过渡到 S 期,从而促进细胞增殖,因此通过抑制 E2F3 转录因子的表达可阻滞细胞周期。此外,miR-210 还可通过 FGFR1 和 HOXA1 这两个蛋白质靶点调控细胞增殖,其中 HOXA1 过表达可激活 P44/42MAP 激酶,从而促进细胞增殖^[4]。由此得出,miR-210 可通过抑制 HOXA1 的表达参与调节细胞增殖。有研究表明,miR-210 下调促凋亡的半胱氨酸蛋白酶 8 相关蛋白 2(Caspase-8-associated protein-2, casp8ap2)的表达,有助于提高间充质干细胞的存活^[5]。最近 Chang 等发现低氧条件下积极反馈回路中的 miR-210 和 HIF-1a 提高了间充质干细胞的生存^[6]。

3 缺血性脑卒中条件下 miR-210 诱导血管再生

缺血缺氧环境下脏器组织可出现代偿性的血管新生,对于改善缺血区的血供情况和保护神经元有重要作用。在敲除 Dicer 的小鼠模型中发现 miRNA 参与血管新生的过程^[7]。Dicer 是一种在 miRNA 形成过程中起关键作用的

酶,其被敲除时血管的形成和维持均受到显著损伤。内皮细胞培养实验同样也证明了 Dicer 酶参与血管新生的多个环节,由此表明 miRNA 与血管内皮细胞紧密相连。前人研究证实,在各组织细胞的血管内皮细胞中 miR-210 都有广泛的存在,并且在缺血缺氧的条件下 miR-210 是血管内皮细胞存活、迁移等关键调节因素^[8]。近期研究发现,miRNA-210 在脑组织和血液中均有存在^[9]。目前诸多研究表明,在正常的血管内皮细胞中 miR-210 呈过表达,通过下调其靶基因 ephrinA3 的表达促进血管新生。姜远蕾等人通过克隆技术构建 miR-210 重组慢病毒载体,并转染 HUVE-12 细胞稳定高表达,结果证明 miR-210 过表达不仅可使靶基因 ephrinA3 表达下调,同时内皮细胞 VEGF 表达上调,促使内皮细胞迁移进而形成毛细血管管腔样结构^[10]。Zecharia 等研究采用重组人 VEGF 侧脑室内注射治疗小鼠的脑缺血,结果同样证明连续给药 10d,缺血区毛细血管的密度增加,梗死面积变小,21d 后脑内皮细胞数量更加明显,有助于血管形成^[11]。Dzietkano 等研究亦表明脑缺血后 VEGF 延期治疗,可以减少损害性,同时有助于内皮细胞增殖形成血管^[12]。高法梁等研究结果显示,在脑缺血后皮质区 miR-210 表达同样上调^[13]。为进一步验证正常大鼠大脑中 miR-210 过表达是否促进局部血管生成和神经再生,最近 zeng 等通过对成年雄性 C57BL/L 大鼠立体定向注射 LV-miR-210,在随后的 28 d 观察中得到内皮细胞和神经前体细胞数量大大增加,结果表明 miR-210 是促血管形成和神经再生的关键因素^[14]。赵菁等人研究表明急性脑梗死(ACI)患者血清中 miR-210 表达较健康对照组显著降低,受试者工作特征曲线(ROC)拟合显示 miR-210 的循环水平对于 ACI 的鉴定具有一定的指导意义;同时还发现 miR-210 的表达水平与病情严重程度相关,即随着病情严重程度增加,miR-210 的表达水平呈递减趋势^[15]。miR-210 作为新的血清学指标在 ACI 诊断中具有重要的参考价值。

4 缺血性脑卒中条件下 miR-210 促进神经再生

Font 等研究发现神经发生从出生以后就维持着并且在损伤情况下可以被激活^[16]。同时也有研究表明,当神经干细胞克服定向分化、炎症及排斥反应等问题时,通过神经干细胞移植,可用于修复脑缺血损伤的神经^[17]。作为基因转录后调控因子的 miRNA,已被证实参与对神经系统发育

基金项目:国家自然科学基金项目资助(No81173330, No81202759)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院中医系[靳兰洁 舒 适 周 爽(通信作者)]

的调节^[18]。在脑缺血损伤的情况下 miRNA 参与组织损伤后的神经发生的过程。最早 Giraldez 等人在研究 miRNAs 调控斑马鱼的大脑形态发生时发现敲除 Dicer 酶可致使斑马鱼大脑发育严重缺陷,从而证明了 miRNA 在神经元的凋亡与发生中起关键作用^[19]。随着 Qrt-PCR 技术的发展,miRNA 检测灵敏度得到大幅度提高。而后 Liu 等人培养经大鼠大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后 7 d 的大鼠脑室下去神经前体细胞,采用 miRNA 基因芯片和 Qrt-PCR 分析了在缺血时神经前体细胞中 miRNA 的表达变化,其中发现 miR-210 表达升高^[20]。同时近期 Qiu 等人在研究伴有 miR-210 的缺血缺氧对新生儿神经影响的过程中通过对产后 7 d 伴有缺血缺氧损伤的小鼠注射 miR-210,并且采用定时定量 PCR 分析和 TUNEL 分析研究 miR-210 的表达水平和细胞凋亡。结果显示在小鼠大脑中 72h miR-210 的表达下调,其机制是通过抑制半胱天冬酶的活动来抑制神经元凋亡,调节 bcl-2 和 bax 水平之间的平衡^[21]。实验研究表明 miR-210 对神经是通过抑制细胞凋亡而产生影响的。诸多研究表明 miR-210 在脑缺血损伤后可促进神经再生。为进一步深入研究脑缺血后神经功能的恢复,张红星等研究表明头针能够促进大鼠脑缺血后神经功能的恢复,从而减轻脑缺血再灌注后的神经损伤^[22]。而杨卓欣等发现针刺任督脉上的穴位亦可促进脑缺血后的神经再生^[23]。这些实验结果为以后的临床治疗奠定了基础。

5 miR-210 应用前景与展望

以上研究表明,miR-210 与缺血性脑卒中及缺血性脑卒中后的血管新生、神经再生等均有密切的联系。因此,深入探讨 miR-210 在缺血性脑卒中的调控途径,对于进一步研究缺血性脑卒中的机制有重要作用。由于缺血性脑卒中的发病以及修复是一个复杂而又变化的过程,同时关于 miR-210 对缺血性脑卒中调控机制的研究也许只是冰山一角,目前尚存诸多的问题,如在体外或者动物体内试验而得出的研究结果是否适用于人体内复杂的微环境,尚需进一步的验证;在缺血性脑卒中中 miR-210 是通过参与哪些神经再生从而减轻并且促进缺血性脑卒中的恢复,有待于进一步的探索。尽管问题重重,我们仍然相信在研究人员共同努力下对 miR-210 在缺血性脑卒中和相关疾病中的研究会更加深入,为以后的临床治疗奠定结实的理论基础。

参 考 文 献

- 1 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V, et al. *elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*, 1993, 75(5): 843.
- 2 Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response, to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand ephrin-A3. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15878-15883.
- 3 Biswas S, Roy S, Banerjee J, et al. Hypoxia inducible microRNA 210 attenuates keratinocyte proliferation and impairs closure in a

- murine model of ischemic wounds. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(15): 6976-6981.
- 4 Mohankumar KM, Xu XQ, Zhu T, et al. HOXA1-stimulated oncogenicity is mediated by selective upregulation of components of the p44/42MAP kinase pathway in human mammary carcinoma cells. *Oncogene*, 2007, 26(27): 3998-4008.
- 5 Kim HW, Haider HK, Jiang S, et al. Ischemic Preconditioning Augments Survival of Stem Cells via miR-210 Expression by Targeting Caspase-8-associated Protein 2. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(48): 33161-33168.
- 6 Woochul Chang, ChangYuan Lee, Jun-Hee Park, et al. Survival of hypoxic human mesenchymal stem cell is enhanced by a positive feedback loop involving miR-210 and hypoxia-inducible factor 1. *J Vet Sci*, 2013, 14(1): 69-76.
- 7 Yang WJ, Yang DD, Na S, et al. Dicer is required for embryonic angiogenesis during mouse development. *J Biol Chem*, 2005, 280(10): 9330-9335.
- 8 Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response, to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand ephrin-A3. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15878-15883.
- 9 Zhao A, Li G, Peoch M, et al. Serum miR-210 as a novel biomarker for molecular diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. *Exp Mol Pathol*, 2013, 94(1): 115-120.
- 10 娄远蕾, 高法梁, 谢安, 等. microRNA-210 基因修饰人脐静脉内皮细胞诱导血管形成. *中国修复重建外科杂志*, 2012, 26(5): 587-591.
- 11 Zechariah A, ELAli A, Doeppner TR, et al. Vascular endothelial growth factor promotes pericyte coverage of brain capillaries, improves cerebral blood flow during subsequent focal cerebral ischemia, and preserves the metabolic penumbra. *Stroke*, 2013, 44(6): 1690-1697.
- 12 Dzielko M, Derugin N, Wendland MF, et al. Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(2): 189-200.
- 13 高法梁, 汪 洪, 娄远蕾, 等. 缺血性脑损伤后 MicroRNA-210 及其靶基因 ephrin-A3 的表达变化. *中华实验外科学杂志*, 2010, 27(2): 264.
- 14 L Zeng, X He, Y Wang, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther*, 2014, 21(1): 37-43.
- 15 赵 菁, 高 波, 翟博智. 微小 RNA-210 在急性脑梗死中的表达及意义. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(12): 910-913.
- 16 FONT MA, ARBOIX A, KRUPINSKI J, et al. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6(3): 238-244.
- 17 Zhao Hua Tian, Boyan Liu. Neural Stem Cells and Cerebral Ischemia Injury. *Asian Case Reports in Vascular Medicine*, 2014, 3: 1-3.
- 18 Meza-Sosa KF, Valle-Garcia D, Pedraza-Alva G, et al. Role of microRNAs in central nervous system development and pathology. *J Neurosci Res*, 2012, 90(1): 1-12.
- 19 Giraldez A J, Cinalli R M, Glasner M E, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. *Science*, 2005, 308(5723): 833-838.
- 20 Liu XS, Chopp M, Zhang RL, et al. MicroRNA Profiling in Subventricular Zone after Stroke: MiR-124a Regulates Proliferation of Neural Progenitor Cell through Notch Signaling Pathway. *PLoS ONE*, 2011, 6: e23461.
- 21 Qiu Jie, Zhou Xiao-Yu, Zhou Xiao-Guang, et al. Neuroprotective Effects of MicroRNA-210 on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *BioMed research international*, 2013(2013): 419-423.
- 22 张红星, 王 琼, 周 利, 等. 头针抗大鼠急性脑缺血再灌注炎症损伤的作用机制. *中西医结合学报*, 2009, 7(8): 769-774.
- 23 杨卓欣, 陈鹏典, 于海波, 等. 针刺任督脉穴位促进脑缺血后神经再生的研究近况. *中西医结合学报*, 2012, 10(1): 19-24.