

# 微小 RNAs 在脑微出血中的研究进展

方旋 张敏 黄珊 黄宽宽 恽文伟

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2021)05-0585-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.019

随着影像学技术的高速发展,脑微出血(Cerebral microbleeds,CMBs)日益引起重视。微小 RNAs(MicroRNAs, miRNAs)通过与靶 mRNA 的 3'端非翻译区结合后在翻译或转录后水平介导基因调控,参与多种疾病的发生发展过程。脑微出血的发病机制尚未明确,其病理过程涉及微血管的内皮损伤、平滑肌细胞缺失、血管炎症、血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)完整性受损等。已有研究证实这一系列病理过程可伴随 MicroRNAs 表达谱异常。MicroRNAs 参与调节内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等多种细胞的生物学功能,并介导多种信号因子的表达,进而影响脑血管疾病的发生发展。深入研究 MicroRNAs 在脑微出血中的作用机制可为脑微出血诊断、治疗及预后提供新的策略。

脑微出血是脑小血管疾病(Cerebral small vessel disease, CSVD)的影像学标志之一,在磁敏感的磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)序列[如 T<sub>2</sub> 加权梯度回波(T<sub>2</sub>\*-Gradient echo, T<sub>2</sub>\*-GRE)序列或磁敏感加权成像(Susceptibility-weighted imaging, SWI)]上表现为小的、圆形或卵圆形的均质低信号病灶<sup>[1]</sup>,直径为 5~10 mm。CMBs 与认知功能障碍、情绪障碍、步态异常密切相关<sup>[2]</sup>,并且与脑卒中的进展、复发及溶栓后出血转化有关。近年来研究发现微小 RNAs(MicroRNAs, miRNAs)参与调控小动脉硬化、血管炎症、内皮损伤及 BBB 破坏等病理生理过程,进而促进微血管结构损伤,导致血管壁破裂。因此,探讨 miRNAs 作为生物标记物在 CMBs 中的作用,对于揭示 CMBs 的发病机制、开展新的诊疗手段具有重要意义。

## 1 CMBs 概述

CMBs 是由脑微血管(直径<200 μm)病变所致<sup>[3]</sup>,血管结构受损,红细胞漏出且被巨噬细胞吞噬降解后产生含铁血黄素物质,沉积在血管周围组织。含铁血黄素是顺磁性物质,在磁敏感的 MRI 序列(如 T<sub>2</sub>\*-GRE 和 SWI 序列)上成像更为清晰<sup>[2]</sup>。根据 CMBs 的分布可分为三类,即(1)深部 CMBs:分布在基底神经节、丘脑、内囊、外囊、胼胝体以及深部和脑室周围的白质;(2)脑叶 CMBs:分布在皮层和浅层皮层下白质;(3)幕下 CMBs:分布在脑干和小脑<sup>[4]</sup>。CMBs 早

期多无明显的临床症状,近年来研究发现 CMBs 的分布和数量与认知功能障碍关系密切。有研究提示 3 个及以上 CMBs 病灶与认知功能下降和痴呆相关。其中,深部 CMBs 主要与整体认知和记忆功能受损有关,而脑叶 CMBs 主要影响信息处理速度。除此之外,随着 CMBs 病灶数目的增多,步态障碍、精神症状、溶栓后出血转化及不良预后的发生率明显升高<sup>[5]</sup>。目前 CMBs 尚无有效的治疗手段,主要是对危险因素进行干预调控。年龄和高血压病是 CMBs 最重要的危险因素。约 5.0% 的健康成年人在 T<sub>2</sub>\*-GRE 上提示有 CMBs<sup>[6]</sup>,而老年患者中 CMBs 的患病率则高达 24%~56%<sup>[2]</sup>。一项弗雷明汉心脏研究显示高血压病可增加所有类型 CMBs 的患病风险,其中高血压病患者存在深部 CMBs 的概率比普通人群高 2 倍<sup>[7]</sup>。其他危险因素还包括胆固醇水平、慢性肾脏疾病、脑淀粉样血管病和遗传因素等<sup>[8]</sup>。

CMBs 的病理机制主要包括高血压病相关脑血管病变和淀粉样脑血管病变。小动脉硬化是高血压病性脑血管病变的主要表现形式。受累的小动脉、微小动脉、毛细血管由于内膜损伤、平滑肌细胞缺失,出现了血管壁结构的进一步破坏及微动脉瘤形成,红细胞经破裂的微动脉瘤或受损的 BBB 渗出至血管周围,形成 CMBs 病灶。淀粉样脑血管病变是 β-淀粉样蛋白(Amyloid β-protein, Aβ),沉积是脑叶 CMBs 发生的主要原因。Aβ 的沉积促进血管平滑肌萎缩和氧化应激,加速管壁紧密连接蛋白的降解,并加剧基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)介导的细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)降解。

## 2 MicroRNAs 的来源和调控机制

miRNAs 是长度约为 22 个核苷酸的内源性单链非编码 RNA<sup>[9]</sup>。Ambros 和 Ruvkun 小组于 1993 年在秀丽隐杆线虫中发现了第 1 个 miRNA—lin-4,他们还发现 lin-4 与 lin-14 的 3'非编码区(3'Untranslated Region, 3'UTR)具有互补序列,并且 lin-14 的表达通过 3'UTR 在转录后水平被下调<sup>[10]</sup>。随后,miRNA 在生物体中的基因调控中的作用引起了广泛重视。目前已发现有超过 60% 的人类蛋白质编码基因存在 miRNAs 结合位点<sup>[11]</sup>。

细胞核内在 RNA 聚合酶 II 的作用下 DNA 转录产生初级 miRNA(Primary microRNA, pri-miRNA),经微处理器复合体加工成前体 miRNA(Precursor microRNA, pre-miRNA),该复合体由迪乔治综合征危险区基因 8(DiGeorge syndrome critical region 8, DGCR8)蛋白和核糖核酸酶 III(Ribonuclease III, RNase III)Drosha 组成;产生的 pre-miR-

基金项目:江苏省卫生健康委面上项目(H2019051);常州市卫生健康育苗人才培养工程(CZQM2020073)

作者单位:116044 大连医科大学研究生院(方旋 黄珊);南京医科大学附属常州市第二人民医院神经内科[张敏 黄宽宽 恽文伟(通信作者)]

NA 通过输出蛋白 5/鸟苷三磷酸酶 Ran(Exportin 5/RanGTPase, XPO5/RanGTP)复合体转运到细胞质中,由 RNase III 核酸内切酶 Dicer 切割加工为成熟的 miRNA。miRNAs 的调控作用主要是诱导翻译抑制和 mRNA 的降解。成熟的 miRNA 装载至 Argonaute(AGO)蛋白质家族,形成 miRNA 诱导的沉默复合体(miRNA-induced silencing complex, miRISC)。来自 miRNA 5'端的 2~8 个核苷酸形成种子序列,主要负责 miRNAs 靶向识别 mRNA,与 mRNA 的 3' UTR 结合诱导翻译抑制<sup>[12]</sup>。miRISC 的靶标特异性取决于它与靶 mRNA 的互补序列的相互作用,这个互补序列即 miRNA 反应元件(miRNA response elements, MREs)。MRE 的互补程度决定了 miRNAs 的调控作用是 AGO2 依赖性切割靶 mRNA,还是 miRISC 介导的翻译抑制。完全互补的 miRNA:MRE 可激活 AGO2 核酸内切酶的活性,诱导 mRNA 的脱腺苷化和脱帽。在动物细胞中大多数 miRNA 的 MRE 并不完全互补。这些 MRE 与 miRNA 存在中心错配,抑制了 AGO2 核酸内切酶活性,此时的 AGO2 相当于干扰 RNA 的介质<sup>[13]</sup>。miRISC 的基因沉默作用起始于 AGO 募集 GW182 蛋白家族。GW182 促进了其他效应蛋白的聚集,例如与多腺苷酸结合蛋白结合的多腺苷酸核酸酶(Pab1p-dependent poly(A)nuclease, Pan2-Pan3)和碳代谢阻遏抑制-TATA 框缺失负调节因子(Carbon catabolite repressions 4-Negative on TATA, CCR4-NOT),促进 mRNA 的脱腺苷化;随后,脱腺苷化诱导了 mRNA 脱帽酶-1/2(Decapping enzyme-1/2, DCP-1/2)复合物的活性,使 mRNA 被 5'-3'核酸外切酶快速降解<sup>[12]</sup>。

目前认为遗传因素可能参与了 CMBs 的发生发展过程。由于 miRNAs 在循环系统中稳定表达,血浆、血清、脑脊液和其他体液中均可被检测到。它作为基因表达调控的重要开关,几乎参与机体所有生理和病理过程。一些 miRNAs 已被证实有调节内皮细胞、细胞间连接、血管平滑肌细胞以及细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的功能,从而影响 BBB 通透性和血管壁结构完整性,影响 CMBs 的发生发展。

### 3 miRNAs 在 CMBs 中的病理生理机制

#### 3.1 miRNA 与内皮细胞

内皮细胞是覆盖血管内表面的单层细胞,是参与形成 BBB 的重要组成部分。当内皮细胞受损时 BBB 的功能丧失、细胞旁通透性增加,出现脑组织水肿、出血和炎性细胞浸润等改变。Schreiber 等<sup>[14]</sup>使用自发性高血压病大鼠模型发现,在 CSVD 发生的早期阶段 BBB 就出现了微损伤,随后出现多处内皮细胞损伤及血浆成分外渗,形成微出血灶,且病变部位与 BBB 损伤的分布一致,说明内皮功能及 BBB 受损是 CMBs 的始动环节。有研究表明,miRNAs 可以调节内皮细胞行为包括增殖、迁移等。Liu 等<sup>[15]</sup>探讨了 miR-155 在氧化低密度脂蛋白作用下对人脑微血管内皮细胞(Human brain microvessel endothelial cells, HBMECs)活性的影响,结果表明沉默 miR-155 可以通过下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Cysteine containing aspartate-specific proteases-3, Caspase-3)表达、上调表皮生长因子受体(Epidermal

growth factor receptor, EGFR)、细胞外信号调节酶 1/2(Extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达及磷酸化、调控磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路,减少 HBMECs 中的活性氧并促进一氧化氮(Nitric oxide, NO)的生成、提高细胞增殖迁移和血管形成的能力、降低细胞粘附能力。Burek 等<sup>[16]</sup>分析了缺氧 HBMECs 以及血清外泌体中 miR-212/132 的表达,发现 pre-miR-212/132 在 HBMECs 中的过表达影响了内皮细胞的迁移能力,降低内皮屏障功能;同时,miR-212/132 的过度表达导致紧密连接蛋白如密封蛋白-1(Claudin-1)、连接黏附分子 3(Junctional adhesion molecule 3, Jam3)和紧密连接相关蛋白 1(Tight junction associated protein 1, Tjp1)的表达水平下降,内皮细胞间连接被破坏,BBB 通透性增加。内皮细胞分泌的各种因子也对调节血管稳态至关重要,包括血管细胞黏附分子-1(Vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)、内皮素-1(Endophilin-1)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)等<sup>[17]</sup>。Liu 等<sup>[18]</sup>发现 miR-107 在与 A $\beta$  预孵育的内皮细胞中表达明显下调。生物信息学和荧光素酶报告基因检测显示内皮素-1 是 miR-107 的直接功能下游靶标,miR-107 通过下调内皮素-1 的表达来预防 A $\beta$  诱导的 BBB 破坏和内皮细胞功能障碍。miR-126-3p 可以直接调控炎性因子血管细胞黏附因子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,从而影响内皮细胞的粘附功能,并加速白细胞在微血管中的浸润,加剧微血管炎性损伤,抑制微血管损伤修复,进一步破坏管壁的完整性<sup>[19]</sup>。miRNAs 还参与调节内皮细胞的凋亡过程。Ge 等<sup>[20]</sup>通过体外实验证实 miR-21-3p 水平的下调可以促进抗凋亡因子如 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达并抑制促凋亡因子(Caspase-9, Caspase-3)的表达,从而抑制受损内皮细胞的凋亡。miR-21-3p 还可以促进血管周围炎性细胞的浸润以及包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-6 和 IL-10 在内的炎性细胞因子的释放,促进血管炎症的发生。下调 BMVECs 中 miR-21-3p 的表达可抑制细胞凋亡和核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)控制的炎症反应,从而减轻 BBB 损伤。有研究表明,miR-21-3p 的这些功能是通过直接靶向蛋氨酸腺苷转移酶(Methionine adenosyltransferase 2B, MAT2B)来发挥作用。Zhao 等<sup>[21]</sup>实验证明,miRNA-1907 也可与原癌基因 Bcl-2 miRNA 结合抑制蛋白表达,从而促进内皮细胞凋亡。

#### 3.2 miRNAs 与细胞间连接

细胞间连接是负责连接相邻内皮细胞、封闭细胞间隙的膜蛋白复合物,由紧密连接(Tight junctions, TJs)和粘附连接构成,是维持 BBB 完整性的关键结构之一。既往研究发现 TJs 在各种神经系统疾病的发病机理中具有重要作用, TJs 减少与 BBB 分解或功能障碍相关。TJs 包括闭合蛋白(Occludin)、密封蛋白(Claudin)、闭锁小带(Zonula occludens, ZO)蛋白家族以及与膜相关的激酶、磷酸酶。Claudin 蛋白家族是维持 BBB 完整性最重要的分子,其中又以 Claudin-5

最为关键,缺乏 Claudin-5 的小鼠在出生后 10 h 内即死于 BBB 功能障碍<sup>[22]</sup>。有报道表明脑内皮细胞通过转化生长因子  $\beta 1$  (Transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 导致 Claudin-5 下调,而依赖 TGF- $\beta 1$  的基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase, MMP-9) 上调又导致 Claudin-5 分解,两种作用均导致 TJ 破坏<sup>[23]</sup>。多种 miRNAs 已被证实和 TJ 之间存在显著相关性。miRNAs 水平的升高会引起 TJ 相关 mRNAs 的降解或翻译抑制,而 miRNAs 的抑制则可能增加靶 mRNAs 和蛋白质的表达。因此,在各种炎症因子 (TNF- $\alpha$ , IL-6 等)、氧化应激和缺氧作用下机体通过 miRNAs 来影响 TJ 的形成和稳定性。Fang 等<sup>[24]</sup> 发现在大鼠永久性大脑中动脉阻塞 (Middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型中 miR-150 的表达上调,可观察到 BBB 的通透性增加。这是由于在脑血管内皮细胞中过表达 miR-150 降低了内皮细胞的存活率以及 Claudin-5 的表达水平;运用双荧光素酶报告实验进一步分析其机制发现,miR-150 通过调控酪氨酸激酶受体 (Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains receptors-2, Tie-2) 来发挥作用,沉默 Tie-2 基因可以逆转 miR-150 对细胞存活率及 Claudin-5 水平的影响。此外,Occludin 在调节 BBB 的细胞旁通透性中也是必不可少的<sup>[25]</sup>。Ma 等<sup>[26]</sup> 通过研究证实 miR-210 可识别并结合 Occludin 和  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的信使 RNA (Messenger RNA, mRNA) 3' UTR,诱导翻译抑制,显著降低它们的表达水平;血管内皮钙粘蛋白 (Vascular endothelia-cadherin, VE-cadherin) 参与构成粘附连接, $\beta$ -catenin 和 VE-cadherin 形成复合物,与细胞骨架相连,在维持粘附连接的稳定中起着重要作用。Gu 等<sup>[27]</sup> 在动物实验中证明了 miR-22 通过靶向结合 VE-cadherin mRNA 3'UTR 来调节内皮细胞通透性;同时,miR-22 的过表达诱导炎症发生,在内皮细胞中增加促炎性细胞因子 (IL-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-8) 的合成,影响组织损伤和异常血管生成,导致微血管脆性增加。

### 3.3 miRNAs 与细胞外基质

ECM 构成复杂的三维网络结构并与平滑肌细胞相连接,构成血管壁的拉伸应力,显著增加血管壁的抗张强度。早期研究检测到自发性脑出血与脑血管局部微动脉瘤相关,自此衍生出假说:影响微小动脉的退行性或炎症性改变会导致血管结构性受损,最终导致血管壁破裂<sup>[28]</sup>。因此,可以推断 ECM 的破坏也是 CMBs 发展的关键因素。有研究证实实验动物中注射 ECM 降解酶 (如胶原酶) 会导致脑出血的发展<sup>[29]</sup>。miRNAs 在调节 ECM 的形成、维持和重塑中至关重要。miRNAs 及其靶 mRNAs 通过调节关键 ECM 粘附分子及其受体 (包括钙粘蛋白、整合素和其他非整合素 ECM 受体) 的合成和转运进而参与细胞粘附。另有 miRNAs 通过调节细胞因子和生长因子的丰度,刺激细胞合成和分泌特定的 ECM 成分。例如 miR-125a/b 和 miR-146a<sup>[28]</sup> 及其下游靶 mRNAs 会影响表皮生长因子家族的产生,这对所形成的 ECM 的性质具有重大影响。miRNAs 还影响 ECM 的组装,靶向作用于胶原蛋白和弹性蛋白等结构蛋白。此外,miRNA 还可以通过调控 MMP 和金属蛋白酶组织抑制剂的表达,参与 ECM 重塑,改变微血管稳态。高血压病小鼠模

型的研究表明,与高血压病相关的微血管脆性和 CMBs 的发病机理包括上调和/或氧化应激激活 MMP (如 MMP-2 和 MMP-9) 来降解胶原蛋白和弹性蛋白以及基底层和 ECM 的其他成分,从而损害脑微血管的结构完整性<sup>[30]</sup>。miR-21 通过 MAPK 信号通路抑制 MMP-9 蛋白表达<sup>[31]</sup>。激活的 MAPK 信号传导还可以促进 p38、促分裂原活化蛋白激酶 3 (Mitogen-activated protein kinase 3, MAP2K3)、诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等炎性细胞因子及粘附分子的表达。miR-132 的过表达显著抑制了糖氧剥夺损伤的 PC12 细胞中 MMP-9 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达;miR-132 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路和促 VEGF 通路来调节脑卒中后血管生成、ECM 的形成及重构<sup>[32]</sup>。NF- $\kappa$ B 是一种重要的转录因子,参与炎症反应相关基因的表达,包括 TNF- $\alpha$ 、环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, Cox-2), 900000000IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, VCAM-1 和 iNOS,在血管炎症、微血管损伤的病理过程中发挥重要作用。

## 4 结束语

CMBs 有较高的发病率,是引起认知功能障碍的常见原因,严重影响老年人的健康状况及生活质量。CMBs 的病因复杂多样,具体的发病机制仍有待进一步研究。明确 CMBs 的危险因素、发生发展机制是今后的研究方向。部分特异性 miRNAs 与早期 BBB 破坏、内皮功能障碍及相关炎症因子合成释放等病理过程密切相关。对 CMBs 患者进行特异性 miRNA 的检测,可以有针对性地尽早干预与治疗,进行疾病一级预防,降低发病率,延缓疾病进展,有望为 CMBs 的早期诊断、治疗和预防开启一条新道路。

## 参考文献

- [1] Haller S, Vernooij MW, Kuijter JPA, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance[J]. Radiology, 2018, 287(1): 11-28.
- [2] Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, et al. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, Consequences, and prevention [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(6): H1128-H1143.
- [3] Fisher M, French S, Ji P, et al. Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2782-2785.
- [4] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the brain observer MicroBleed scale (BOMBS)[J]. Stroke, 2009, 40(1): 94-99.
- [5] Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community[J]. Neurology, 2017, 88(22): 2089-2097.
- [6] Cordonnier C, Al-Shahi salman R, wardlaw J[J]. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain, 2007, 130(Pt 8): 1988-2003.
- [7] Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds

- in the Framingham Heart Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1492-1494.
- [8] Fisher M. Cerebral microbleeds and thrombolysis: clinical Consequences and mechanistic implications[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 632-635.
  - [9] Slota JA, Booth SA. MicroRNAs in neuroinflammation: implications in disease pathogenesis, biomarker discovery and therapeutic applications[J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(2): 35.
  - [10] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
  - [11] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
  - [12] Gebert L, Macrae IJ. Regulation of microRNA function in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 21-37.
  - [13] O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 402.
  - [14] Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, et al. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model[J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2013, 5(1): 4.
  - [15] Liu Y, Pan Q, Zhao Y, et al. MicroRNA-155 regulates ROS production, NO Generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12): 2870-2881.
  - [16] Burek M, König A, Lang M, et al. Hypoxia-Induced MicroRNA-212/132 alter Blood-Brain barrier integrity through inhibition of tight Junction-Associated proteins in human and mouse brain microvascular endothelial cells[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(6): 672-683.
  - [17] Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus Non-Lacunar stroke and Non-Stroke: systematic review and Meta-Analysis[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2014, 37(1): 64-75.
  - [18] Liu WJ, Cai H, Lin MQ, et al. MicroRNA-107 prevents amyloid-beta induced blood-brain barrier disruption and endothelial cell dysfunction by targeting Endophilin-1[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 343(2): 248-257.
  - [19] Fu X, Niu T, Li X. MicroRNA-126-3p attenuates intracerebral Hemorrhage-Induced Blood-Brain barrier disruption by regulating VCAM-1 expression[Z], 2019: 00866.
  - [20] Xintong Ge WL, Zhang JN, Journal of Neurotrauma. Apr 2019. 1291-1305. Increased miR-21-3p in injured brain microvascular endothelial cells following traumatic brain injury aggravates blood-brain barrier damage by promoting cellular apoptosis and inflammation through targeting MAT2B[S], 2018: 5728.
  - [21] Zhao J, Ou SL, Wang WY, et al. MicroRNA-1907 enhances atherosclerosis-associated endothelial cell apoptosis by suppressing Bcl-2[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7): 3433-3442.
  - [22] Toyama K, Spin JM, Tsao PS. Role of microRNAs on blood brain barrier dysfunction in vascular cognitive impairment[J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(6): 744-757.
  - [23] Mcmillin MA, Frampton GA, Seiwel AP, et al. TGF $\beta$ 1 exacerbates blood-brain barrier permeability in a mouse model of hepatic encephalopathy via upregulation of MMP9 and down-regulation of claudin-5[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(8): 903-913.
  - [24] Fang Z, He QW, Li Q, et al. MicroRNA-150 regulates blood-brain barrier permeability via Tie-2 after permanent middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *FASEB Journal*, 2016, 30(6): 2097-2107.
  - [25] Ma Q, Dasgupta C, Li Y, et al. MicroRNA-210 suppresses junction proteins and disrupts Blood-Brain barrier integrity in neonatal rat Hypoxic-Ischemic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1356.
  - [26] Sawant D, Tharakan B, Hunter FA, et al. Role of  $\beta$ -catenin in regulating microvascular endothelial cell hyperpermeability [J]. *J Trauma*, 2011, 70(2): 481-487; discussion 487-8.
  - [27] Gu W, Zhan H, Zhou XY, et al. MicroRNA-22 regulates inflammation and angiogenesis via targeting VE-cadherin [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(3): 513-526.
  - [28] Rutnam ZJ, Wight TN, Yang BB. miRNAs regulate expression and function of extracellular matrix molecules[J]. *Matrix Biology*, 2013, 32(2): 74-85.
  - [29] Wang J, Fields J, Zhao C, et al. Role of Nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(3): 408-414.
  - [30] Wakisaka Y, Chu Y, Miller JD, et al. Critical role for Copper/zinc-superoxide dismutase in preventing spontaneous intracerebral hemorrhage during acute and chronic hypertension in mice[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 790-797.
  - [31] Yao X, Wang Y, Zhang D. microRNA-21 confers neuroprotection against cerebral Ischemia-Reperfusion injury and alleviates Blood-Brain barrier disruption in rats via the MAPK signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(1): 43-53.
  - [32] Che F, Du HS, Zhang WD, et al. MicroRNA-132 modifies angiogenesis in patients with ischemic cerebrovascular disease by suppressing the NF- $\kappa$ B and VEGF pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2724-2730.

(2021-01-03 收稿)