

miRNA 在颅脑损伤诊治中作用的研究进展

李子聪 综述 钱志远 审校

【关键词】 颅脑损伤;微小核糖核酸;MicroRNA;生物标志物
【文章编号】 1009-153X(2022)07-0601-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1⁺5; Q 786

当前,颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致青壮年死亡、残疾的主要原因,是一个在世界范围内普遍存在的公共卫生问题,其中轻型 TBI(mild TBI, mTBI)占 75%~90%^[1],并且 10%~20%的 mTBI 会有持续的脑震荡后综合征(postconcussional syndrome, PCS)症状,更有少数病人在晚年可能发展为抑郁和神经退行性疾病。目前,许多技术被用于评估 TBI 病人的预后,包括 GCS 评分、颅内压(intracranial pressure, ICP)、瞳孔大小和反应性、CT 及 MRI 等,但 CT 和 MRI 由于灵敏度有限而常常不能检测到微损伤病变^[2],并且通常滞后于临床症状,使 mTBI 的诊断异常困难。寻求高特异性的生物标志物,以辅助 mTBI 的诊断及预后评估,十分必要。近年来,研究显示,脑组织、脑脊液和血液存在大量微小核糖核酸(microRNA, miRNA),其表达水平与 TBI 密切相关。本文就 miRNA 在颅脑损伤诊治中作用的研究进展进行综述。

1 miRNA 与神经系统

miRNA 是含 19~28 个核苷酸的内源性非编码 RNA,可在转录后水平上调节蛋白质的合成^[3]。研究表明,部分 miRNA 在中脑、额叶皮质、小脑和海马区特异性表达,miRNA 表达谱的变化与脑生长和脑衰老相关^[4]。miRNA 在突触的形成、神经发生、分化和成熟中也发挥重要作用。miRNA 是大脑发育和构建复杂神经网络的重要组成部分。miRNA 异常与神经退行性疾病相关,许多脑损伤,包括缺血性脑损伤和 TBI,都会引起 miRNA 水平的变化,影响病理生理和神经保护过程,从而影响病人预后。由于

miRNA 在脑脊液、血清和尿液等生物体液中相对丰富,在可变 pH 条件下相对稳定,对反复冻融和酶降解抗性高,以及 TBI 后 1 h 内就可以在血清中被检测到等这些优点,使 miRNA 拥有了成为 TBI 标志物的潜力^[5]。

2 TBI 后 miRNA 的表达

2.1 TBI 后脑组织 miRNA 的表达 Meissner 等^[6]应用微阵列分析技术检测 TBI 小鼠损伤皮质 miRNA,共分析 780 条成熟 miRNA 序列,其中 158 个 miRNA 显著上调或下调;定量 PCR 显示,最具差异性的是 miR-2137(上调 25 倍),其在伤后神经元中表达上调,与继发性挫伤扩张过程强烈相关,但具体作用机制尚不明确。

2.2 TBI 后脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)miRNA 的表达 相较于血液,CSF 的优势在于核苷酸序列从 CSF 穿过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)进入血液后,miRNA 就会被稀释,会降低结果的敏感性。而相较于脑组织,获取 CSF 的侵袭性更小。Bhomia 等^[7]检测 8 例重型 TBI 病人 CSF 和 6 例健康者 CSF 中 miRNA,结果显示重型 TBI 病人 CSF 中某些 miRNA 明显升高,其中 miR-505、miR-328、miR-486、miR-195 的升高水平是对照组的 10 倍以上,但其作用机制尚不明确。该项研究病例数量较少,实验结果可能存在偏差。CSF 被认为具有神经元所有分泌的分子和代谢产物,其检测结果较血液更具有可信度,但是大多数 TBI 病人由于颅内压增高等因素无法轻易取得 CSF,故目前 CSF 中 miRNA 的研究多集中于慢性神经系统疾病。

2.3 TBI 后血液 miRNA 的表达 2009 年,Redell 等^[8]首先应用定量 PCR 检测 TBI 病人血浆 miRNA,发现血浆 miR-107、miR-130a 等异常,这些异常表达的 miRNA 与信号转导、转录调节、增殖和分化等有关。2016 年, Bhomia 等^[7]应用低密度芯片技术检测 mTBI

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.026
作者单位:215300 江苏,昆山市第一人民医院神经外科(李子聪);
215004 江苏苏州,苏州大学附属第二医院神经外科(钱志远)
通讯作者:钱志远,E-mail:1243847947@qq.com

和重型 TBI 病人血清 miRNA, 结果发现分别有 39 种和 37 种 miRNA 显著上调, 重型 TBI 病人血清 miR-328、miR-362-3p、miR-486 和 miR-195 水平显著高于轻、中型 TBI 病人, 提示这些 miRNA 与 TBI 病人损伤的严重程度相关。同年, Yang 等^[9]应用 PCR 技术检测 TBI 病人血清 miRNA, 发现 TBI 病人血清 miR-93、miR-191、miR-499 在伤后 24 h 内显著升高, 伤后 2~7 d 达高峰, 重型 TBI 病人血清含量明显高于 mTBI 病人, 血清 miRNA 水平明显增高 TBI 病人预后较差。然而, Di Pietro 等^[10]研究发现, mTBI 早期血清 miR-425-5p、miR-502 显著下调, 是诊断 mTBI 的理想指标; miR-21 和 miR-335 显著上调是诊断重型 TBI 的有效生物标志物; 此外, 伤后 1 h 内和伤后 4~12 h 血清 miR-425-5p 水平与 TBI 病人 6 个月预后密切相关, 伤后 4~12 h 血清 miR-21 水平与 TBI 病人 6 个月预后密切相关。

3 miRNA 在 TBI 继发性损伤中的作用

3.1 miRNA 参与调节 TBI 后血管生成 血管生成是 TBI 后神经修复与再生的关键因素, 而 miRNA 参与神经系统血管的生成。miR-126 是目前公认的血管调控分子。Ji 等^[11]认为, miR-126 通过调节细胞外信号调节蛋白和蛋白激酶 B 信号通路促进血管的生成。此外, miR-126 还可抑制出芽相关蛋白-1 的表达, 促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 从而促进血管形成, 抑制继发性脑损伤的进程, 改善 TBI 的预后。然而, VEGF 的作用是双向的, 其负面效果会在 TBI 后引起继发性脑缺血缺氧, 进一步加大脑损伤的范围。Zeng 等^[12]对成年雄性小鼠的大脑半球进行定位注射慢病毒载体携带的 miR-210, 使小鼠脑组织中过表达 miR-210, 观察到小鼠大脑左侧基底节内皮细胞明显增生, 微血管密度和下游 VEGF 含量升高, 提示 miR-210 在血管生成中发挥重要作用。

3.2 miRNA 参与调节 TBI 后细胞凋亡及炎症反应 TBI 的病理过程是复杂而多样的。目前认为, TBI 后继发性损伤与以下因素有关^[1,2]: 炎症反应, 免疫反应, 血管反应和肿瘤坏死因子, 细胞凋亡、细胞生长因子的差异表达以及涉及转录调节蛋白的途径。TBI 后炎症反应、神经细胞水肿等会导致细胞凋亡, 加剧 TBI 损伤。研究表明, miRNA 参与 TBI 后炎症反应的调控。Harrison 等^[13]使用小鼠控制性皮质撞击模型, 发现 TBI 后海马 miR-21、miR-223 和 miR-155 的水平升高, 其中 miR-155 的表达主要于神经元核,

通过调控 IFN α 和 IFN β 以及 IFN 调节因子 1 和 IFN 诱导的趋化因子 CXCL10 的表达, 实现神经保护作用。Li 等^[14]使用 miRNA 芯片技术分析 TBI 小鼠脑皮层组织 miRNA 表达谱, 发现 miR-23a 上调激活 AKT/mTOR 途径, 抑制神经元凋亡并抑制神经炎症, 改善长期的神经功能, 而下调 miR-23a 则相反。miR-21 在 TBI 后细胞凋亡及炎症反应调节中也有重要作用^[15]。Ge 等^[16]在 TBI 大鼠的脑室内输注 miR-21, 发现大鼠脑组织水肿得到不同程度的缓解、病灶面积减少、细胞凋亡改善等, miR-21 通过靶向 PTEN-Akt 途径来抑制细胞凋亡, 从而改善小鼠的认知功能。

3.3 miRNA 参与调节 TBI 后 BBB 的通透性 2011 年, Redell 等^[15]最早在中型 TBI 大鼠大脑皮层中发现 miR-21 表达上调, 并且在大脑血管样结构中也观察到了此现象。Ge 等^[16]发现 TBI 后大鼠大脑 miR-21 表达上调, 明显减轻脑水肿和 BBB 漏出, 其作用主要是通过抑制脑微血管内皮细胞的凋亡并促进血管生成素-1 和血管生成素受体酪氨酸激酶 2 的表达, 从而抑制细胞凋亡和靶向促血管生成。此外, miR-21-5p 与 TBI 后 BBB 损伤有关。研究发现, miR-21-5p 可通过抑制炎症和细胞凋亡减轻大鼠 BBB 损伤。相反, miR-21-3p 通过靶向蛋氨酸腺苷转移酶 2B 来加重小鼠 TBI 后 BBB 损伤。

4 miRNA 在 TBI 治疗中应用前景

TBI 继发性损伤机制非常复杂, 并不是单一信号通路的改变。在如此复杂庞大的基因表达网络中, 如果仅单独对某个基因实施干预, 那对 TBI 的治疗影响是有限的。基于 TBI 动物模型的 miRNA 治疗研究, 为药物开发提供了新途径。在 TBI 动物模型中, 几种 miRNA 模拟物已被证明能对 TBI 起到神经保护作用^[17], 例如脑室内注射 miR-23a 和 miR-27a 模拟物显著减轻 TBI 小鼠海马体积和神经元损伤; 同样, miR-21 模拟物减轻脑水肿, 减轻 BBB 损害; 过表达 miR-23b 减轻脑水肿, 并改善认知能力; miR-124-3p 模拟物抑制 TBI 后小鼠神经元炎症, 促进神经生长; miR-711 抑制剂抑制 TBI 小鼠皮质和海马神经元丢失, 并减轻长期神经功能障碍; miR-144 拮抗剂减轻脑水肿, 并改善大鼠的认知功能。

综上所述, miRNA 已被尝试用于 mTBI 的诊断及预后评估, 但是其过多的种类依然是困扰广大研究者的难题。单个或多个 miRNA 在 TBI 诊断及预后评估中的价值及血浆 miRNA 与脑损伤标志物之间的关系, 需进一步明确。TBI 早期, miRNA 表达的改

变,可应用于评估脑损伤的程度;而TBI恢复期,通过促进或抑制某些特定miRNA的表达,对于减轻炎症反应、轴突再生、髓鞘的形成、血管再生、BBB的修复具有促进作用。

【参考文献】

[1] Marin JR, Weaver MD, Yealy DM, *et al.* Trends in visits for traumatic brain injury to emergency departments in the United States [J]. JAMA, 2014, 311(18): 1917-1919.

[2] Choi SJ, Kim EY, Kim HS, *et al.* Cumulative effective dose associated with computed tomography examinations in adolescent trauma patients [J]. Pediatr Emerg Care, 2014, 30(7): 479-482.

[3] Nam JW, Rissland OS, Koppstein D, *et al.* Global analyses of the effect of different cellular contexts on microRNA targeting [J]. Mol Cell, 2014, 53(6): 1031-1043.

[4] Pan YB, Sun ZL, Feng DF. The role of microRNA in traumatic brain injury [J]. Neuroscience, 2017, 367: 189-199.

[5] Jin XF, Wu N, Wang L, *et al.* Circulating microRNAs: a novel class of potential biomarkers for diagnosing and prognosing central nervous system diseases [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(5): 601-613.

[6] Meissner L, Gallozzi M, Balbi M, *et al.* Temporal profile of microRNA expression in contused cortex after traumatic brain injury in mice [J]. J Neurotrauma, 2016, 33(8): 713-720.

[7] Bhomia M, Balakathiresan NS, Wang KK, *et al.* A panel of serum miRNA biomarkers for the diagnosis of severe to mild traumatic brain injury in humans [J]. Sci Rep, 2016, 6: 28148.

[8] Redell JB, Liu Y, Dash PK. Traumatic brain injury alters expression of hippocampal microRNAs: potential regulators of multiple pathophysiological processes [J]. Neurosci Res, 2009, 87(6): 1435-1448.

[9] Yang T, Song J, Bu X, *et al.* Elevated serum miR-93, miR-

191, and miR-499 are noninvasive biomarkers for the presence and progression of traumatic brain injury [J]. J Neurochem, 2016, 137(1): 122-129.

[10] Di Pietro V, Ragusa M, Davies D, *et al.* MicroRNAs as novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild and severe traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(11): 1948-1956.

[11] Ji JS, Xu M, Song JJ, *et al.* Inhibition of microRNA-126 promotes the expression of Spred1 to inhibit angiogenesis in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemo-embolization: in vivo study [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4357-4367.

[12] 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.

[13] Harrison EB, Emanuel K, Lamberty BG, *et al.* Induction of miR-155 after brain injury promotes type 1 interferon and has a neuroprotective effect [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 228.

[14] Li Z, Xu R, Zhu X, *et al.* MicroRNA-23a-3p improves traumatic brain injury through modulating the neurological apoptosis and inflammation response in mice [J]. Cell Cycle, 2020, 19(1): 24-38.

[15] Redell JB, Zhao J, Dash PK. Altered expression of miRNA-21 and its targets in the hippocampus after traumatic brain injury [J]. Neurosci Res, 2011, 89(2): 212-221.

[16] Ge X, Li W, Huang S, *et al.* Increased miR-21-3p in injured brain microvascular endothelial cells after traumatic brain injury aggravates blood-brain barrier damage by promoting cellular apoptosis and inflammation through targeting MAT2B [J]. J Neurotrauma, 2019, 36(8): 1291-1305.

[17] Sun P, Liu DZ, Jickling GC, *et al.* MicroRNA-based therapeutics in central nervous system injuries [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(7): 1125-1148.

(2020-06-15 收稿, 2020-09-16 修回)