

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.03.021

综 述

microRNAs 对脑出血后血脑屏障影响的研究进展

罗腾综述 穆琼审校

基金项目: 贵州省卫生健康委项目(gzwkj2021-030)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学(罗腾); 贵州医科大学附属医院全科医疗科(穆琼)

通信作者: 穆琼, E-mail: 591238166@qq.com

【摘 要】 脑出血后所释放的大量内源性物质和血液中的毒性成分可破坏血脑屏障, 加剧炎症反应和脑水肿, 严重影响脑出血患者的预后。microRNAs 水平在脑出血后发生变化, 可通过多种机制调控血脑屏障的功能。文章综述归纳总结了 microRNAs 对脑出血后血脑屏障影响的研究进展, 旨在为出血性脑卒中患者发现更有效的治疗方法。

【关键词】 脑出血; microRNA; 血脑屏障; 脑水肿; 炎症反应

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A

Research progress of the effect of microRNAs on blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage Luo Teng^{*}, Mu Qiong.^{*} Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Mu Qiong, E-mail: 591238166@qq.com

Funding program: Guizhou Provincial Health Commission Project (gzwkj2021-030)

【Abstract】 A large number of endogenous substances and toxic components in blood released after intracerebral hemorrhage can destroy the blood-brain barrier, aggravate inflammatory reaction and brain edema, and seriously affect the prognosis of patients with intracerebral hemorrhage. The level of microRNAs changes after intracerebral hemorrhage, which can regulate the function of blood-brain barrier through various mechanisms. This review summarizes the research progress of the effect of microRNAs on blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in order to find more effective treatment methods for patients with hemorrhagic stroke.

【Key words】 Intracerebral hemorrhage; MicroRNA; Blood-brain barrier; Cerebral edema; Inflammation reaction

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH) 是非外伤所致的脑实质出血, 死亡率高、预后差^[1]。ICH 后早期血肿扩大, 血肿四周血流减少, 血凝块和血液激活并释放大量的凝血酶、小胶质细胞活化、白细胞浸润、补体系统激活等引起炎症反应, 以及兴奋性毒性物质、氧化应激等致使局部一系列继发性损害, 导致血脑屏障破坏。血脑屏障通透性增加进一步促进了白细胞和炎性介质浸润到血肿周围, 形成恶性循环, 引起血管源性脑水肿, 从而导致颅内压增高、脑疝, 甚至 ICH 患者最终死亡。至今为止还没有确切有效的治疗方法^[2]。目前研究已经证实, 炎性介质、自由基、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、microRNA 等许多信号因子可以调节血脑屏障中的成分来影响其结构及功能^[3]。本文总结了 ICH 后 microRNAs 对血脑屏障影响的研究进展, 以期更早地为 ICH 患者带来更多的新的治疗思路。

1 脑出血对血脑屏障的影响

脑微血管内皮细胞(brain microvessel endothelia cell, BMEC) 及其之间的紧密连接和黏附连接、周细胞、星形胶质细胞和基底膜构成了血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 并与神经细胞、小胶质细胞和平滑肌细胞相互作用, 共同组成“神经血管单元”^[4]。ICH 后数分钟到数小时, 血液中的有毒成分引起

神经细胞、胶质细胞和内皮细胞可逆性肿胀, 导致脑组织离子梯度失调和能量代谢的受损, 促进活性氧(reactive oxygen species, ROS) 的产生^[5]。激活的小胶质细胞分别通过细胞表面清道夫受体 CD36、CD163、CD91 介导的吞噬作用及时清除渗出的红细胞、血红蛋白和游离血红素, 但过多的血红素被血红素加氧酶-1 代谢, 所产生的过量铁会饱和铁结合蛋白的储存能力, 游离铁可产生 ROS^[6]。ROS 可抑制咬合蛋白(occludin)、闭合小环蛋白 1(zonula occludens ZO-1) 和转运体的表达, 导致紧密连接的稳定性和功能被破坏, BMEC 两侧的电阻抗下降、细胞间的通透性增高, 血液与脑内的物质交换失调。此外, 氧化应激可诱导促炎因子的表达, 并激活核因子- κ B, 降低闭合蛋白 5(claudin-5) 的水平; 促炎因子也可能诱导自由基的生成。在 ICH 中晚期, 小胶质细胞表达和释放促炎因子, 有助于中性粒细胞和巨噬细胞进入病灶区域, 释放 MMP-9, 通过降解星形胶质细胞终足上的营养不良聚糖, 促进基底膜蛋白和 claudin-5、occludin 的降解^[4, 7], 进一步使形成 BBB 的细胞、蛋白受到破坏, BBB 通透性增加。

ICH 诱导大量的凝血酶产生, 激活蛋白酶 C α , 使 BMEC 通透性增加^[8]; 凝血酶可作用于蛋白酶激活受体-1, 增加 BMEC

内钙离子的浓度、促进肌动蛋白应力纤维的产生、并破坏紧密连接,应力纤维的收缩导致 BMEC 细胞间隙的形成^[9-10];蛋白酶激活受体可触发 MMP-2 的表达,导致基底膜降解,也可使 Src 家族激酶(src family kinases, SFKs)活化,介导血脑屏障急性损伤,SFKs 可能还激活了 MMPs、血管内皮生长因子等其他靶点,影响 BMEC 和通透性^[11-13],可以得出脑出血后血肿周围红细胞破裂释放的凝血酶从多种途径,释放多种生物活性物质对 BBB 造成影响。

ICH 导致大量内源性分子的释放,多种因素相互作用使 BBB 完整性破坏, BBB 通透性增加促进了白细胞和炎性介质浸润到血肿周围,小胶质细胞活化并释放 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体,致使神经炎症反应恶化,脑水肿进一步加重^[14],神经细胞、组织间液、颅内压等正常生理代谢紊乱,脑组织细胞发生坏死和凋亡,导致神经功能缺损。

此外, ICH 后还有其他多种因素也可影响 BBB。ICH 后,谷氨酸明显升高,谷氨酸水平越高, BBB 破坏越严重^[15];肥大细胞活化,激活小胶质细胞,释放炎症细胞因子并产生 ROS,破坏 BBB^[16];相关报道显示,脑出血后血肿周围血管内皮素-1 表达增加,使 BBB 受损^[17];星形胶质细胞水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4) 表达上调,抗利尿激素与 V1a 受体结合可能促进 AQP4 通道的开放^[5];血肿周围脑组织中磷酸化哺乳动物不育系 20 样激酶、磷酸化大肿瘤抑制因子 1 和磷酸化 Yes 相关蛋白-1 明显增高,使 BBB 通透性增加^[18];肿瘤坏死因子受体相关因子 6 的表达水平增加,通过抑制自噬和促进氧化应激导致 BBB 损伤^[19]。

综上所述,脑出血后 BBB 的破坏有物理性因素,也有化学性因素造成,甚至因为共同存在的多种化学性因素造成了 BBB 破坏的恶性循环,这是造成脑水肿,加重神经功能损伤的重要原因。

2 microRNA 概述

microRNA(miR, miRNA) 是一类在植物、动物、细菌及病毒等多种物种中发现的,长度为 20~24 个核苷酸的内源性非编码小分子单链 RNA,通过抑制特定靶基因 mRNA 的翻译或降解信使 RNA 从而阻止蛋白质的合成,参与了细胞分化、增殖、代谢、死亡和先天免疫反应等各种生物学过程。前体 miRNA 含有大量的 U/G 碱基对,具有发夹或折叠二级结构,miRNA 一般都来自于前体的一条臂。大多数 miRNA 基因以单拷贝、多拷贝或基因簇的形式存在于基因组的基因间隔区或者内含子中。在细胞核内,基因组 DNA 通常在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录为 pri-miRNA,被核酸内切酶 Drosha 移除 5'帽和 3'多聚 A 尾产生 pre-miRNA 的发夹结构,然后与转运蛋白 exportin-5 结合,依赖 Ran-GTP 将其输出到细胞质中,被 Dicer 酶加工为小的双链 RNA,其中的一条链为成熟的 miRNA,与 RNA 诱导的沉默复合物结合,另一条互补链可被降解或与 RNA 结合蛋白、微泡、外泌体、多泡体结合被运输到血液中^[20]。

miRNA 具有如下特点:主要存在于真核生物中,不编码蛋白质,不具有开放阅读框架,3'端可有 1~2 个碱基的长度变化;5'端第一个碱基更可能为尿嘧啶而不是鸟嘌呤,第 2~4 个碱基缺乏尿嘧啶,通常除第 4 个碱基之外,其他位置的碱基都缺少

胞嘧啶;成熟的 miRNA 在 3'端有碱基,5'端为一磷酸基团;具有高度保守性、时序性和组织特异性。根据 miRNA 的作用方式不同可分为 3 种:第一种以第一个 miRNA 分子(lin-4)为代表,通过与靶 mRNA 不完全互补结合而抑制其翻译;第二种以 miR-171 为代表,可与靶基因完全互补结合后切割靶 mRNA;第三种以第二个被发现的 miRNA(let-7)为代表,当它与靶 mRNA 分子的 3'-非翻译区以完全互补的方式结合时将降解信使 RNA,以不完全互补的方式结合时则抑制其翻译。miRNA 除作用于靶 mRNA 的 3'-非翻译区这一经典基因沉默机制外,还可作用于 5'-非翻译区、启动子区,甚至是信使 RNA 的编码区,起基因沉默的作用。而且,miRNA 有可能还会抑制复制并在转录水平起调控作用。此外,miRNA 的 5'端第 2~8 碱基的 7 个核苷酸序列并不一定要与靶基因完全配对。因此,每个 miRNA 可以有多个靶基因,几个 miRNAs 也可以调节同一个基因。人类三分之一的基因受 miRNA 调控^[21]。

3 microRNAs 对脑出血后血脑屏障的影响

脑出血后血肿周围、外周全血、血清中 microRNAs 的变化较多,miRNAs 的变化具有双重作用,在破坏血脑屏障加速脑损害方面及促进血脑屏障的修复改善脑水肿方面都起到了重要作用,某些 microRNAs 是通过靶向调节细胞因子、蛋白激酶或信号途径等方式实现对血脑屏障的影响。现就与脑出血后血脑屏障相关的 microRNAs 给予介绍。

3.1 miR-130a miR-130a 在先天免疫应答中发挥了重要作用,并具有潜在的致癌或抗肿瘤作用^[22]。脑出血后 miR-130a 表达水平上升,使脑水肿加重,临床疗效不佳^[23]。窖蛋白-1 可以减少活性氮和 MMPs 的产生,维持 BBB 的完整性^[24]。miR-130a 通过抑制窖蛋白-1 的表达,上调 MMP-2 和 MMP-9 的水平,从而降解基底膜,损害 BBB 的完整性,加重脑水肿。miR-130a 可用于监测脑水肿的进展,预测脑出血患者的治疗效果,并有助于制定更适合于患者病情的诊治方案^[23]。

3.2 miR-126-3p miR-126-3p 可以减少白细胞募集而减轻炎症反应^[25];miR-126 通过调控内皮细胞来加快新生血管生长和抑制炎症反应^[26]。脑出血患者血清及脑出血大鼠血清和出血区的 miR-126-3p 水平降低^[27]。磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚基 2 可调控血管的形成及功能^[28]。增加 miR-126-3p 的水平,可降低磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚基 2 的表达,增强脑出血血肿周围区蛋白激酶 B 的活性,维持了紧密连接和黏附连接的正常结构和功能,减少了 BBB 的破坏^[29]。而且, Fu 等^[27]表明,miR-126-3p 也能靶向血管细胞黏附分子-1 而减轻脑出血引起的炎症反应,保护 BBB。据最近报道, Wang 等^[30]证实了 miR-126 可促进骨髓间充质干细胞向血管内皮细胞分化,下调蛋白酶激活受体-1 和 MMP-9 的表达,上调 ZO-1 和 claudin-5 的水平,增加了 BMEC 和基底膜结构的完整性,减轻了脑出血后 BBB 的通透性和神经损伤。

3.3 miR-27a-3p miR-27a-3p 可能在维持脑血管结构和功能中发挥作用。在脑出血患者的血清和大鼠脑出血模型血肿周围、血肿块及血清中 miR-27a-3p 的水平均降低。AQP11 在大脑中大量存在,主要位于脉络膜丛的上皮细胞和脑毛细血管的内

皮细胞参与了 BBB 的通透性和脑水肿的病理生理过程; 糖原合成酶激酶 3 β 对内皮细胞间的连接起调节作用; Wnt 可与血管内皮细胞上的 Frizzled 受体结合, 增加 β -连环蛋白 (β -catenin) 的水平, 促进 BBB 的形成^[31]。Xi 等^[32] 研究发现, miR-27a-3p 可靶向 AQP11, 恢复 miR-27a-3p 的表达可维护 BMEC 的增殖, 显著降低了 BBB 的通透性, 缓解脑出血大鼠的脑水肿, 具有脑保护作用。最近, Harati 等^[33] 的研究结果显示, miR-27a-3p 通过靶向糖原合成酶激酶 3 β 和激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可促进 claudin-5 和 occludin 的表达。

3.4 miR-21-5p miR-21-5p 参与了细胞的增殖、分化和凋亡^[34]。在老年脑出血患者的血清中, miR-21-5p 水平上调, 其表达越高, 血肿体积就越大, 临床预后就越差。在大鼠脑出血模型中, miR-144-3p、miR-200a-3p、miR-133a-5p、miR-10b-5p、miR-21-5p 和 let-7c-5p 表达上调, 其中 miR-21-5p 上调最明显; 从尾静脉注入氯化血红素治疗后表达均下调, 而 miR-21-5p 是对血红素加氧酶-1 反应最显著的 miRNA^[35]。双特异性磷酸酶 8 主要调节巨噬细胞炎症反应^[36]。向老年脑出血大鼠侧脑室注射 miR-21-5p 拮抗剂, miR-21-5p 可通过靶向双特异性磷酸酶 8, 使细胞外调节蛋白激酶减少, 血肿周围脑组织中血红素加氧酶-1 水平升高, 从而减轻炎症反应, 维持 BBB 的完整性, 促进血肿吸收, 有利于认知功能恢复^[35]。因此, miR-21-5p 联合氯化血红素治疗可能更有助于脑出血患者康复。

3.5 miR-6838-5p miR-6838-5p 通过调控血管内皮生长因子 A 影响血管生成, 在脑出血小鼠的血清中表达降低。而生殖发育不良基因 5-反义 RNA1 (FGD5 antisense RNA 1, FGD5-AS1) 可作为多种癌症的生物标志物, 在脑出血后表达上调。miR-6838-5p 与 FGD5-AS1 结合, 通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 作用于血管内皮生长因子 A, 影响血管紧密连接蛋白的表达, 使脑出血加重。而下调 FGD5-AS1, 降低了脑组织和 BMEC 中促炎因子的水平, 减轻了脑出血后 BBB 的通透性^[37]。

3.6 miR-141-3p 脑出血后, miR-141-3p 表达下调。鼠双微基因 2 由几个保守的结构域组成, N 端结构域可与 p53 结合, 降低 p53 转录活性^[38]。锌指 E-box 结合同源异型盒 2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 2, ZEB2) 在癌症和神经发育中有调节功能, 它可与鼠双微基因 2 相互作用, 上调 E2F 转录因子 1 蛋白水平, 进而促进 ZEB2 转录, 加重脑出血后 BMEC 功能障碍和脑损伤。脑出血后脑组织中 ZEB2 蛋白水平上调, 抑制 ZEB2 可减轻神经功能障碍、脑水肿和 BBB 损伤^[39]。Yu 等^[40] 发现, 上调 miR-141-3p 的表达, 通过靶向 ZEB2, 可减轻脑出血小鼠脑水肿, 减轻神经功能缺损, 并减少 BBB 的损伤。miR-141-3p 对维持脑组织内环境稳态至关重要。miR-141-3p/ZEB2 轴可能作为保护脑出血后神经功能和 BBB 的一个新的治疗靶点。

3.7 miR-29b miR-29b 属于调节表观遗传过程的 miR-29 家族, 可直接靶向 DNA 甲基化转移酶在 DNA 甲基化中发挥特定作用, 在脑出血血肿周围脑组织显著上调^[41]。利用同型半胱氨酸建立的血脑屏障破坏模型中, miR-29b 通过调控 DNA 甲基化转移酶 3b 和 MMP-9 的表达导致血脑屏障功能障碍^[42]。最近研究发现, 大黄可下调 miR-29b 的表达, 通过 miR-29b 来靶向

DNA 甲基化转移酶 3b, 减少下游基因 MMP-9 的表达, 增加 ZO-1 和血管内皮钙黏蛋白-2 的水平, 减少基底膜的损伤、维持脑血管的完整性, 从而保护 BBB^[41]。由此可见, 在未来表观遗传学的治疗中, 可使用 microRNA 作为改善血脑屏障完整性的候选药物。

3.8 miR-451 miR-451 是肿瘤抑制因子和血管生成的抑制因子^[43]。在体外培养的人脑微血管内皮细胞中加入血红素, miR-451 的表达水平降低^[44]。巨噬细胞迁移抑制因子为促炎因子, 与慢性炎症反应性疾病和多种癌症的发病机制有关, 是 miR-451 的靶点^[45]。外源性补充 miR-451 模拟物, 可抑制人脑微血管内皮细胞分泌巨噬细胞迁移抑制因子, 增加 Occludin mRNA、claudin-5 mRNA 和 ZO-1 mRNA 的转录水平。脑出血后可能通过 miR-451/巨噬细胞迁移抑制因子信号通路破坏紧密连接, 损伤 BBB^[44]。

3.9 miR-132 miR-132 不仅具有抗炎作用, 在免疫功能和神经细胞中也具有双重作用, 而且可以抑制自噬, 起神经保护作用, 在脑出血大鼠血肿周围表达下调^[46-47]。乙酰胆碱可降低促炎因子而减轻外周炎症反应。Zhang 等^[48] 研究表明, miR-132 通过靶向乙酰胆碱酯酶, 可减轻脑出血后的炎症反应, 增加 claudin-5 和 ZO-1 的表达水平, 减少 BBB 受损, 缓解脑水肿, 保护神经功能。近来, Zuo 等^[49] 发现, miR-132 直接靶向 MMP-9 并抑制其表达, 从而减少血管内皮细胞钙黏连蛋白和 β -Catenin 的降解。

3.10 miR-148a miR-148a 簇 (编码 miR-147、miR-148a、miR-149a/b、miR-20a 和 miR-92a) 中的所有个体成员在内皮细胞中都具有抗血管生成活性^[50]。在大鼠脑出血血肿周围, miR-148a 表达上调^[51]。Runx 蛋白在细胞增殖和分化中具有重要的作用。Ren 等^[52] 发现, 在脑出血大鼠模型和体外血脑屏障模型中, miR-148a 均通过靶向 RUNX1 来抑制 occludin 和 ZO-1 的表达, 从而加剧 BBB 的破坏。上调 miR-148a 后, RUNX1、occludin 和 ZO-1 下调, 跨内皮细胞电阻明显降低, MMP-2 和 MMP-9 的表达水平进一步提高, 导致 BMEC 之间的通透性增高及基底膜的结构毁损, 明显损伤了 BBB; 而下调 miR-148a, 其作用则相反。miR-148a 表达增加所致的 BBB 破坏与 MMPs 和组织金属蛋白酶抑制剂之间的不平衡有关, RUNX1 可能通过改善这两者之间的不平衡来缓解 BBB 的破坏。

4 总结与展望

脑出血后导致血脑屏障破坏的原因很多, 能激活多种细胞保护机制的药物可能比单靶点治疗对改善血脑屏障的功能更有效。从上述研究进展可以得出促进 miR-126-3p、miR-27a-3p、miR-6838-5p、miR-141-3p、miR-451、miR-132 等保护性 microRNAs 的作用和抑制 miR-130a、miR-21-5p、miR-29b、miR-148a 等损伤性 microRNAs 的表达可能保护血脑屏障的功能, 减轻继发性脑损伤。microRNA 有望作为脑出血患者的候选治疗药物和监测病情及预后的标志物。

参考文献

- [1] Fernando SM, Qureshi D, Talarico R, et al. Intracerebral hemorrhage incidence, mortality, and association with oral anticoagulation use: A

- population study [J]. *Stroke* ,2021 ,52 (5) : 1673-1681. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032550.
- [2] Gil-Garcia CA ,Flores-Alvarez E ,Cebrian-Garcia R ,et al. Essential topics about the imaging diagnosis and treatment of hemorrhagic stroke: A comprehensive review of the 2022 aha guidelines [J]. *Curr Probl Cardiol* ,2022 ,47 (11) : 101328. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101328.
- [3] Almutairi MM ,Gong C ,Xu YG ,et al. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier [J]. *Cell Mol Life Sci* ,2016 ,73 (1) : 57-77. DOI: 10.1007/s00018-015-2050-8.
- [4] 涂克涛 ,陈志颖. 脑出血后血-脑屏障通透性增高机制与药物治疗的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志* ,2022 ,25 (4) : 508-512. DOI: 10.12083/SYSJ.220196.
Tu KT ,Chen ZY. Research progress on the mechanism and drug therapy of BBB permeability increase after intracerebral hemorrhage [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* ,2022 ,25 (4) : 508-512. DOI: 10.12083/SYSJ.220196.
- [5] Manaenko A ,Fathali N ,Khatibi NH ,et al. Arginine-vasopressin V1a receptor inhibition improves neurologic outcomes following an intracerebral hemorrhagic brain injury [J]. *Neurochem Int* ,2011 ,58 (4) : 542-548. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.01.018.
- [6] Aronowski J ,Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury [J]. *Stroke* ,2011 ,42 (6) : 1781-1786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596718.
- [7] 蒋伟平. 脑出血后基质金属蛋白酶的表达变化及其在血脑屏障损害中的意义 [D]. 广州: 南方医科大学 ,2012.
- [8] Cui GY ,Gao XM ,Qi SH ,et al. The action of thrombin in intracerebral hemorrhage induced brain damage is mediated via PKCalpha/PKCdelta signaling [J]. *Brain Res* ,2011 ,1398 : 86-93. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.095.
- [9] Brailoiu E ,Shipsky MM ,Yan G ,et al. Mechanisms of modulation of brain microvascular endothelial cells function by thrombin [J]. *Brain Res* ,2017 ,1657 : 167-175. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.12.011.
- [10] Manaenko A ,Yang P ,Nowrangi D ,et al. Inhibition of stress fiber formation preserves blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* ,2018 ,38 (1) : 87-102. DOI: 10.1177/0271678X16679169.
- [11] Zheng H ,Chen C ,Zhang J ,et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis* ,2016 ,42 (3-4) : 155-169. DOI: 10.1159/000445170.
- [12] Liu D ,Zhang X ,Hu B ,et al. Src family kinases in brain edema after acute brain injury [J]. *Acta Neurochir Suppl* ,2016 ,121 : 185-190. DOI: 10.1007/978-3-319-48497-5_33.
- [13] Liu DZ ,Sharp FR. Excitatory and mitogenic signaling in cell death , blood-brain barrier breakdown ,and BBB repair after intracerebral hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res* ,2012 ,3 (Suppl 1) : 62-69. DOI: 10.1007/s12975-012-0147-z.
- [14] 贾凯翔 ,曹蕊蕊 ,方仁东. 炎症小体在机体血脑屏障损伤中的作用机制研究进展 [J]. *微生物学报* ,2022 ,62 (12) : 4798-4810. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20220255.
Jia KX ,Cao XR ,Fang RD. Role of inflammasome in blood-brain barrier injury: a review [J]. *Acta Microbiologica Sinica* ,2022 ,62 (12) : 4798-4810. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20220255.
- [15] Wu G ,Sun S ,Sheng F ,et al. Perihematomal glutamate level is associated with the blood-brain barrier disruption in a rabbit model of intracerebral hemorrhage [J]. *Springerplus* ,2013 ,2 : 358. DOI: 10.1186/2193-1801-2-358.
- [16] Akyol GY ,Manaenko A ,Akyol O ,et al. IVIG activates fcgammariib-ship1-pip3 pathway to stabilize mast cells and suppress inflammation after ICH in mice [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7 (1) : 15583. DOI: 10.1038/s41598-017-15455-w.
- [17] Wang LK ,Hong Z ,Wu GF ,et al. Perihematomal endothelin-1 level is associated with an increase in blood-brain barrier permeability in a rabbit model of intracerebral hematoma [J]. *Chin Med J (Engl)* ,2013 ,126 (18) : 3433-3438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131243.
- [18] 董晓柳 ,刘蔚然 ,高铭 ,等. 普罗布考对脑出血模型小鼠脑组织 MST1 和 LATS1 及 YAP 蛋白表达的影响 [J]. *重庆医学* ,2022 ,51 (7) : 1100-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.004.
Dong XL ,Liu WR ,Gao M ,et al. Effects of probucol on the expression of MST1 ,LATS1 ,and YAP protein in brain tissue around hematoma in the model mice with intracerebral hemorrhage [J]. *Chongqing Medicine* ,2022 ,51 (7) : 1100-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.004.
- [19] Dou Y ,Shen H ,Feng D ,et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 participates in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats through inhibiting autophagy and promoting oxidative stress [J]. *J Neurochem* ,2017 ,142 (3) : 478-492. DOI: 10.1111/jnc.14075.
- [20] Etheridge A ,Lee I ,Hood L ,et al. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers [J]. *Mutat Res* ,2011 ,717 (1-2) : 85-90. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004.
- [21] 齐斌 ,余丽梅. microRNA 概述及其研究进展 [J]. *组织工程与重建外科杂志* ,2014 ,10 (6) : 357-359. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2014.06.016.
Qi B ,Yu LM. Overview and research progress of microRNA [J]. *The Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery* ,2014 ,10 (6) : 357-359. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2014.06.016.
- [22] Zhou X ,Liu S ,Liu J ,et al. MicroRNA-130a enhances the killing ability of natural killer cells against non-small cell lung cancer cells by targeting signal transducers and activators of transcription 3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun* ,2020 ,523 (2) : 481-486. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.099.
- [23] Wang MD ,Wang Y ,Xia YP ,et al. High serum mir-130a levels are associated with severe perihematomal edema and predict adverse outcome in acute ICH [J]. *Mol Neurobiol* ,2016 ,53 (2) : 1310-1321. DOI: 10.1007/s12035-015-9099-0.
- [24] Gu Y ,Dee CM ,Shen J. Interaction of free radicals ,matrix metalloproteinases and caveolin-1 impacts blood-brain barrier permeability [J]. *Front Biosci (Schol Ed)* ,2011 ,3 (4) : 1216-1231. DOI: 10.2741/222.
- [25] Cerutti C ,Edwards LJ ,de Vries HE ,et al. MiR-126 and miR-126* regulate shear-resistant firm leukocyte adhesion to human brain endo-

- thelium[J]. *Sci Rep* 2017, 7:45284. DOI: 10.1038/srep45284.
- [26] Yang HH, Chen Y, Gao CY, et al. Protective effects of microrna-126 on human cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury and inflammatory response by activating PI3K/AKT/ENOS signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 506-518. DOI: 10.1159/000477597.
- [27] Fu X, Niu T, Li X. MicroRNA-126-3p attenuates intracerebral hemorrhage-induced blood-brain barrier disruption by regulating VCAM-1 expression [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 866. DOI: 10.3389/fnins.2019.00866.
- [28] 关长群, 吴秀娟, 普雄明. 微 RNA-126 介导磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 2 及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号与肿瘤关系的新进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(19): 3795-3797, 3798. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.19.014.
- Guan CQ, Wu XJ, Pu XM. Recent research progress of relations of the miRNA-126-Mediated PIK3R2 and PI3K/Akt signaling pathway with tumor [J]. *Medical Recapitulate*, 2016, 22(19): 3795-3798. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.19.014.
- [29] Xi T, Jin F, Zhu Y, et al. MicroRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PIK3R2 and Akt [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1-2): 144-151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.064.
- [30] Wang C, Cao J, Duan S, et al. Effect of microRNA-126a-3p on bone marrow mesenchymal stem cells repairing blood-brain barrier and nerve injury after intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5): 104748. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104748.
- [31] 许兵, 张俞, 杜久林. 血脑屏障的研究进展 [J]. *生理学报*, 2016, 68(3): 306-322. DOI: 10.13294/j.aps.2016.0024.
- Xu B, Zhang Y, Du JL. Progress in the study of the blood-brain barrier [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2016, 68(3): 306-322. DOI: 10.13294/j.aps.2016.0024.
- [32] Xi T, Jin F, Zhu Y, et al. miR-27a-3p protects against blood-brain barrier disruption and brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting endothelial aquaporin-11 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(52): 20041-20050. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001858.
- [33] Harati R, Hammad S, Thili A, et al. miR-27a-3p regulates expression of intercellular junctions at the brain endothelium and controls the endothelial barrier permeability [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e262152. DOI: 10.1371/journal.pone.0262152.
- [34] Tang J, Li X, Cheng T, et al. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(17): 2307-2313. DOI: 10.1111/1759-7714.14060.
- [35] Ouyang Y, Li D, Wang H, et al. MiR-21-5p/dual-specificity phosphatase 8 signalling mediates the anti-inflammatory effect of haem oxygenase-1 in aged intracerebral haemorrhage rats [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13022. DOI: 10.1111/acer.13022.
- [36] 王满娅, 徐庆宝, 何家全. DUSP8 通过 JNK/p38 MAPK 通路来改善 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(2): 229-235. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2020.12.1439.
- Wang XY, Xu QB, He JQ. DUSP8 Overexpression alleviates LPS-induced macrophage inflammatory responses through JNK/p38 MAPK pathways [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 37(2): 229-235. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2020.12.1439.
- [37] Jiang F, Liu X, Wang X, et al. LncRNA FGD5-AS1 accelerates intracerebral hemorrhage injury in mice by adsorbing miR-6838-5p to target VEGFA [J]. *Brain Res*, 2022, 1776: 147751. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147751.
- [38] Xu W, Gao L, Li T, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) protects against neuronal apoptosis via activation of Akt/MDM2/p53 signaling pathway in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 176. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00176.
- [39] Guo Q, Xie M, Guo M, et al. ZEB2, interacting with MDM2, contributes to the dysfunction of brain microvascular endothelial cells and brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(17): 1692-1707. DOI: 10.1080/15384101.2021.1959702.
- [40] Yu M, Tian T, Zhang J, et al. miR-141-3p protects against blood-brain barrier disruption and brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting ZEB2 [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99: 253-260. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.03.010.
- [41] 汪坤, 赵旭, 杨艳华, 等. 大黄对 ICH 模型大鼠 microRNA-29b/DNMT3b/MMP-9 信号通路的调节作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(7): 1604-1608. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.18.
- Wang K, Zhao X, Yang YH, et al. Study on the regulatory effect of rhubarb on the MicroRNA-29b/DNMT3b/MMP-9 signaling pathway in ICH rats [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2021, 32(7): 1604-1608. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.18.
- [42] Kalani A, Kamat PK, Familtseva A, et al. Role of microRNA29b in blood-brain barrier dysfunction during hyperhomocysteinemia: An epigenetic mechanism [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(7): 1212-1222. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.74.
- [43] Li L, Gao R, Yu Y, et al. Tumor suppressor activity of miR-451: Identification of CARF as a new target [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 375. DOI: 10.1038/s41598-017-18559-5.
- [44] 白霜, 陈施玲, 张格, 等. miR-451/MIF 信号通路在脑出血后血脑屏障破坏中的作用 [J]. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(4): 305-310. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.001.
- Bai S, Chen SL, Zhang G, et al. The role of miR-451/MIF signaling pathway in the disruption of blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2022, 29(4): 305-310. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.001.
- [45] Mamoori A, Gopalan V, Lu CT, et al. Expression pattern of miR-451 and its target MIF (macrophage migration inhibitory factor) in colorectal cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(4): 308-312. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203972.

(下转 336 页)

- [22] Hansen JM, De Jong MF, Wu Q, et al. Pathogenic ubiquitination of GSDMB inhibits NK cell bactericidal functions [J]. *Cell*, 2021, 184 (12): 3178-3191. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.036.
- [23] Watabe K, Ito A, Asada H, et al. Structure, expression and chromosome mapping of MLZE, a novel gene which is preferentially expressed in metastatic melanoma cells [J]. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*, 2001, 92 (2): 140-151. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01076.x.
- [24] Saeki N, Usui T, Aoyagi K, et al. Distinctive expression and function of four GSDM family genes (GSDMA-D) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium [J]. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2009, 48 (3): 261-271. DOI: 10.1002/gcc.20636.
- [25] Zhang JY, Zhou B, Sun RY, et al. The metabolite α -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated Caspase-8 [J]. *Cell Research*, 2021, 31 (9): 980-997. DOI: 10.1038/s41422-021-00506-9.
- [26] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 683-687. DOI: 10.1038/s41586-019-1770-6.
- [27] Hou J, Zhao R, Xia W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22 (10): 1264-1275. DOI: 10.1038/s41556-020-0575-z.
- [28] Ding J, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI: 10.1038/nature18590.
- [29] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 187-192. DOI: 10.1038/nature13683.
- [30] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets Caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121. DOI: 10.1038/nature10558.
- [31] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526 (7575): 660-665. DOI: 10.1038/nature15514.
- [32] Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535 (7610): 153-158. DOI: 10.1038/nature18629.
- [33] Sborgi L, Rühl S, Mulvihill E, et al. GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death [J]. *The EMBO Journal*, 2016, 35 (16): 1766-1778. DOI: 10.15252/emboj.201694696.
- [34] Thornberry NA. Interleukin-1 beta converting enzyme [J]. *Methods In Enzymology*, 1994, 244: 615-631. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08307.x.
- [35] Liston A, Masters SL. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17 (3): 208-214. DOI: 10.1038/nri.2016.151.
- [36] Rathinam VAK, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS [J]. *Nature Immunology*, 2019, 20 (5): 527-533. DOI: 10.1038/s41590-019-0368-3.
- [37] De Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26 (1): 146-161. DOI: 10.1038/s41418-018-0106-7.
- [38] Zanoni I, Tan Y, Di Gioia M, et al. An endogenous Caspase-11 ligand elicits interleukin-1 release from living dendritic cells [J]. *Science (New York)*, 2016, 352 (6290): 1232-1236. DOI: 10.1126/science.aaf3036.
- [39] Van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, et al. Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5 [J]. *Nature Genetics*, 1998, 20(2): 194-197. DOI: 10.1038/2503.
- [40] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through Caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547 (7661): 99-103. DOI: 10.1038/nature22393.
- [41] Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Annual Review of Immunology*, 2018, 36: 489-517. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.

(收稿日期: 2022 - 11 - 27)

(上接 332 页)

- [46] Soreq H, Wolf Y. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17 (10): 548-555. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.06.009.
- [47] 陆飞宇, 李剑侠, 黄先锋, 等. miR-132 靶向 FoxO3a 抑制细胞自噬在脑出血模型大鼠中的神经保护作用 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(10): 629-634.
- Lu FY, Li JX, Huang XF, et al. Neuroprotective effect of miR-132 in rats with intracerebral hemorrhage by targeting FOXO3a and inhibiting autophagy [J]. *The Journal of Brain and Neurological Diseases*, 2021, 29(10): 629-634.
- [48] Zhang Y, Han B, He Y, et al. MicroRNA-132 attenuates neurobehavioral and neuropathological changes associated with intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 182-190. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.11.011.
- [49] Zuo X, Lu J, Manaenko A, et al. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice [J]. *Exp Neurol*, 2019, 316: 12-19. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017.
- [50] Ma H, Pan JS, Jin LX, et al. MicroRNA-17 ~ 92 inhibits colorectal cancer progression by targeting angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(2): 293-302. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.011.
- [51] 任思颖. miR-18a 靶向调控 RUNX1 影响大鼠脑出血后血脑屏障通透性的分子机制研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2020.
- [52] Ren S, Wu G, Huang Y, et al. MiR-18a aggravates intracranial hemorrhage by regulating RUNX1-Occludin/ZO-1 axis to increase BBB permeability [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105878. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105878.

(收稿日期: 2022 - 11 - 20)