

· 学术探讨 ·

microRNA 表达对血管性痴呆的影响

张宣¹, 吴红彦^{1,2*}, 李海龙^{1,2}, 陈杰¹, 马春林¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药病理与毒理重点实验室,
甘肃省中药方药挖掘与创新转化重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] microRNA 作为体内一种有调控功能的内源性非编码 RNA, 广泛参与人体发育、细胞增殖、脂质代谢等过程, 并对体内大部分的生命过程起到一定的调控作用。近年来学者认为, 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 的发生可能与乙酰胆碱的缺乏、大脑细胞凋亡、脑缺血引起突触改变、脑缺血后的炎症反应等异常因素存在较大关系, 并且上述 VD 的高危因素的发生、发展过程中均有 microRNA 调控的广泛参与, 因而 microRNA 对该病的发生、发展可能起着至关重要的作用。随着近年 microRNA 在机体内生命过程调控作用机制研究逐渐深入, 大量研究得以证实, 前列腺癌、乳腺癌、股骨头坏死等患者循环血中 microRNA 表达呈特异性变化, 循环 microRNA 作为疾病潜在的新型标志物得到大量学者认可, 研究循环 microRNA 的体内变化有望用于疾病的早期诊断。本文综述 VD 相关 microRNA 的研究进展, 同时对 microRNA 用于血管性痴呆患者早期诊断与治疗进行展望。

[关键词] microRNA; 血管性痴呆; 危险因素; 机制

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0227-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140227

Research Progress on Effect of microRNA Expression on Vascular Dementia

ZHANG Xuan¹, WU Hong-yan^{1,2*}, LI Hai-long^{1,2}, CHEN Jie¹, MA Chun-lin¹

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology for TCM of Gansu Province, Laboratory for TCM New Products Development Engineering of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] As a kind of endogenous non-coding RNA with regulation and control function, microRNA widely participates in human development, cell proliferation and lipid metabolism processes, and also plays a regulatory role in most of the life processes. In recent years, the scholars believe that vascular dementia (VD) may have a close relationship with lack of acetylcholine, brain cells apoptosis, synaptic change after cerebral ischemia and inflammation caused by cerebral ischemia. In addition, microRNA actively participates in the occurrence and development of the above-mentioned risk factors of VD, so microRNA may play a vital role in the occurrence and development of the disease. With the gradual in-depth research on the regulation mechanism of microRNA in life processes in the body, numerous studies have confirmed that microRNA expression in circulation of blood has specific changes in patients with prostate cancer, breast cancer and femoral head necrosis. As a potential new disease marker, the circulating microRNA has been recognized by a large number of scholars, and the research of circulating microRNA change in the body is supposed to be used for early diagnosis of the disease. Research progress of microRNA related to VD is reviewed in this paper, and at the same time, the effect of microRNA for

[收稿日期] 20150916(020)

[基金项目] 甘肃省创新研究群体计划项目(1308RIJA001)

[第一作者] 张宣, 硕士, 从事老年痴呆的中医药防治研究, E-mail: zhangx_chenw@163.com

[通讯作者] * 吴红彦, 博士生导师, 从事方剂作用机制及药效物质基础研究, E-mail: wu.hy@163.com

early diagnosis and treatment of vascular dementia is also discussed.

[Key words] microRNA; vascular dementia; risk factors; mechanism

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由多种因素引起大脑血流减少的进行性疾病, 主要引起认知功能障碍, 以及健忘、抑郁和焦虑、定向障碍、执行功能丧失等。研究表明^[1], VD 作为老年性痴呆第二大发病因素, 约占 17% ~ 20%, 最近研究认为, 随着国内心脏病、脑卒中发病率持续上升, VD 可能逐渐取代阿尔茨海默症成为我国老年性痴呆最大发病因素^[2]。随着该病的预防与治疗成为严重社会问题, 早前诊断与治疗具有重要意义, 但目前发病机制尚未阐明。

目前认为, 高血压、糖尿病、高血脂、心脏病等均是 VD 高危因素, 并且近年来该病发病机制的分子生物学研究也取得一定成果。随着 microRNA 在机体内生命过程调控作用机制研究深入, 循环 microRNA 作为诊断标志物得到认可, 研究其在体内变化有望用于疾病早期诊断与治疗。本文综述 VD 部分高危因素或发病分子机制相关 microRNA 的研究进展, 同时对 microRNA 用于血管性痴呆患者早期诊断与治疗进行展望。

1 糖尿病相关 microRNA

胰岛素样生长因子-1 (insulinlike growth factor-1, IGF-1) 作为一种非选择性神经营养因子, 并对中枢神经系统增殖、分化和功能调控等方面产生重要作用^[3]。研究表明, 大脑出现低灌注缺血性损伤后, IGF-1 表达明显增加, 并且 IGF-1 对认知功能改善具有非常重要的作用^[4-5]。Gong 等^[6] 研究认为, 通过下调 IGF-1 可导致 VD 大鼠模型学习和记忆功能障碍逐渐加重, 并且 IGF-1 的调控 microRNA 明显下降, 说明 IGF-1 含量变化对血管性痴呆产生影响。Pan 等^[7] 发现血小板分泌的 microRNA-223 具有调节 IGF-1 受体水平并影响 IGF-1 作用, 通过研究 microRNA-223 表达水平有助于了解患者体内 IGF-1 受体水平, 对推断血管性痴呆患者神经系统的修复能力具有一定作用, 该研究也证实 microRNA-223 可以通过上述机制影响血管内皮的代谢, 对血管性痴呆患者的大脑血液供应产生一定的影响。

2 载脂蛋白相关 microRNA

近年来 microRNA-223 调控网络与功能的研究不断深入, 研究发现 microRNA-223 不仅与 IGF-1 有密切联系, 并对载脂蛋白 E 也有调控作用。Shan 等^[8] 证实, 通过基因敲除动脉粥样硬化 (AS) 大鼠的

载脂蛋白 E 中 microRNA-223 后, 大鼠血细胞分泌大量 microRNA-223 以改善血管 AS。大量研究证实 VD 患者颈动脉 AS 斑块沉积概率和脂质过氧化物水平等比正常个体明显增高^[9]。microRNA-223 不仅对 IGF-1 受体产生调控作用, 对动脉硬化程度也产生一定影响, 检测该指标对 VD 早期诊断可能提供重要作用。

3 氧化应激相关 microRNA

脑缺血受损部位产生氧化应激, 并产生过量自由基, 引起组织损伤和细胞凋亡等^[10], 这类类似于中医的虚、痰、瘀相互影响转化所酿生的浊毒, 进而败坏脑髓形体, 致神明失用, 灵机皆失之痴呆。研究发现^[11-12], microRNA-1 调控 IGF-1 可阻止诱导多能干细胞细胞凋亡过程。循环 microRNA-1 含量与急性心梗后缺血状态有密切联系, 该研究将急性心梗患者作为实验组, 非急性心梗冠心病者作为对照组, 检测两组 microRNA-1 表达水平发现试验组 microRNA-1 表达水平较对照组明显升高, 并且冠脉病变和心肌缺血程度与 microRNA-1 表达水平正相关。该研究说明 microRNA-1 作为急性心梗和血管性痴呆高危因素的检测指标具有一定意义。microRNA-1 约占心肌 miRNAs 总量一半^[13], 其用于心肌疾病的研究价值得以体现, 无论从 microRNA-1 对氧化应激还是急性心梗后缺血影响, 都作为血管性痴呆发病的高位因素之一, 深入研究可为该病预防与治疗新思路产生重要影响。

4 血流病变相关 microRNA

4.1 AS 相关 microRNA 随着 AS 与 VD 关系研究深入, 目前认为 AS 与新生内膜形成与血管平滑肌增殖与迁移有重要联系^[14], 并且与 AS 相关 microRNA-195 可调控血管平滑肌细胞增殖、迁移, 促进合成白细胞介素-1 (IL-1) 等炎症因子, 并抑制 FGF-1 等基因表达^[15]。增加大鼠循环 microRNA-195 发现球囊损伤的颈动脉内膜的形成明显减弱, 表明 microRNA-195 可能抑制血管平滑肌增殖、迁移和促炎症因子合成, 并可能对 VD 产生重要影响。

4.2 低灌注损伤相关 microRNA 部分学者认为 microRNA-195 对慢性大脑低灌注损伤具有保护作用^[16], 研究发现低灌注损伤大鼠海马和皮层 microRNA-195 表达明显降低, 外源性补充 microRNA-195 可能对慢性大脑低灌注损伤造成的认知功能障

碍具有治疗作用。虽然目前 microRNA-195 的调控网络研究尚不完全明确,但随着研究深入,血管性痴呆的 microRNA-195 预防与治疗有望取得一定突破。

4.3 血管内皮损伤因子(VEGF)相关 microRNA
有学者指出^[17],VD 患者脑脊液中 VEGF 水平较正常人明显增加,并且患者认知障碍严重程度与 VEGF 水平相关,增加患者 VEGF 水平可改善认知功能障碍情况,说明血管因素在 VD 发病过程中产生重要影响。Kim 等^[18]发现,VEGF 3 个位点的基因多态性增加 VD 发病风险,证实 VEGF 对该病发病有重要影响。也有学者在股骨头坏死研究中发现,microRNA-210 上调可以促进 VEGF 和血管内皮细胞的生成,并且其表达水平明显高于对照组^[19-20]。因而,miRNA-210 的研究可能对 VD 的治疗具有重要影响。

5 神经生化相关 microRNA

目前认为,VD 发病与神经生化改变有密切联系,大脑反复缺血引起低灌注损伤、胆碱能通路受损等对 VD 产生重要影响,并且有神经细胞凋亡和神经脱髓鞘改变等^[21]。Harras 等^[22]认为,大脑缺血后可引起细胞外谷氨酸堆积,并过度刺激其受体,引起神经退行性病变、认知功能障碍等病理变换,在此过程中,microRNA-223 超表达降低谷氨酸部分,该机制与 VD 患者大脑低灌注损伤引起的认知功能下降具有密切联系。学者认为 VD 患者认知功能下降可能与神经脱髓鞘有关。Dutta 等^[23]研究发现,抑制脱髓鞘模型大鼠海马神经元内 microRNA-124 表达,对 AMPA 受体产生一定影响,并有效改善大鼠记忆能力。Gascon 等^[24]证实 microRNA-124 表达可改善额颞叶痴呆大鼠模型认知功能。总之,检测或改变 microRNA 含量,可能对该病诊断与治疗提供新的思路与途径。

6 其他相关 microRNA

目前认为,颗粒蛋白前体缺陷是额颞叶老年痴呆发生重要机制,microRNA-29b 转录后可对颗粒蛋白前体表达量产生调控作用^[25]。Bhatnagar 等^[26]研究发现,增加阿尔茨海默症患者血液 microRNA-34c 含量可对氧化应激、细胞凋亡、神经功能产生影响。VD 相关的 microRNA 正在深入,未来对该病发病机制阐明有重要意义。

7 展望

综上所述,随着近年来 microRNA 调控机制的研究深入,现阶段研究已取得一定成果。如 Sun 等^[27]对阿尔茨海默氏症相关 microRNA 数据进行深

度测序、研究发现,microRNA 对该病的早期诊断具有极其重要价值,该研究可能为突破世界性难题阿尔茨海默氏症的诊断奠定一定基础。郑仕平等^[28]研究通督调神针灸预处理对脑缺血再灌注大鼠的保护机制发现,可提高 microRNA290,microRNA494 的表达,从而降低中枢神经系统中主要的水通道蛋白 AQP4 相对表达量,诱导脑缺血耐受,减轻脑水肿。另有研究发现,植物的部分 microRNA 可以直接进入人体的消化系统,提示中药还可作为外源性药物直接调节人体 microRNA 的表达量^[29],且中药及其有效成分可通过影响 miRNA 进而调控相应靶蛋白和靶基因,从而介导疾病的发生发展过程^[30-32],可见目前中药与 miRNA 的相关性已受到广泛重视。但是目前 microRNA 与 VD 的研究仍属于探索阶段,所选取的基因功能及作用尚不完全明确,并且尚有大量基因未被发现,极大限制了 microRNA 研究在临床应用价值。因此,继续深入研究 microRNA 表达对血管性痴呆的影响具有极其重要的意义,有望发现 VD 发病至关重要的 microRNA 作为 VD 诊断的标记物,用于早期诊断及阐明相关发病机制,可通过外源性增加或降低某些 microRNA 含量,从而极大促进该病早期诊断与治疗。

[参考文献]

- [1] Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272(10): 97-108.
- [2] 韩飞, 荆志伟, 于亚南, 等. 中药有效成分治疗血管性痴呆的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(7): 273-276.
- [3] Rossman I T, Lin L, Morgan K M, et al. Engrailed 2 modulates cerebellar granule neuron precursor proliferation, differentiation and insulin-like growth factor 1 signaling during postnatal development[J]. *Mol Autism*, 2014, 5(1): 53-62.
- [4] Westwood A J, Beiser A, DeCarli C, et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy[J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1613-1619.
- [5] Sohrabji F. Estrogen-IGF-1 interactions in neuroprotection: ischemic stroke as a case study[J]. *Front Neuroendocrin*, 2015, 36(1): 1-14.
- [6] Gong X, Ma M, Fan X, et al. Down-regulation of IGF-1/IGF-1R in hippocampus of rats with vascular dementia [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 513(1): 20-24.
- [7] Pan Y, Liang H, Liu H, et al. Platelet-secreted microRNA-223 promotes endothelial cell apoptosis induced by advanced glycation end products via targeting

- the insulin-like growth factor 1 receptor [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 437-446.
- [8] Shan Z, Qin S, Li W, et al. An endocrine genetic signal between blood cells and vascular smooth muscle cells; role of microRNA-223 in smooth muscle function and atherogenesis [J]. *JACC*, 2015, 65 (23): 2526-2537.
- [9] J OBrien R. Vascular dementia: atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(4): 341-344.
- [10] Polidori M, Wiswedel I, Stahl W, et al. Oxidative stress, vascular comorbidities and their impact on dementia in the elderly: description and preliminary results of the OVID study (P03.082) [J]. *Neurology*, 2013, 80 (Meeting Abstracts 1): P03.082.
- [11] Yangxin L, Harnath S, Yong-Jian G. Igf-1 prevents oxidative stress induced-apoptosis in induced pluripotent stem cells which is mediated by microrna-1 [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2012, 426(4): 615-619.
- [12] 肖祥, 胡建华. miRNA-1 和急性心肌梗死后心肌缺血程度的相关性研究 [J]. *中外医疗*, 2015, 35 (18): 3.
- [13] Ferreira L R P, Frade A F, Santos R H B, et al. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-208a and miR-208b are dysregulated in chronic chagas disease cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175 (3): 409-417.
- [14] 王文峰, 罗玉梅, 万新红. miRNA-195 的作用机制及与心血管疾病的关系 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11 (4): 70-73.
- [15] Wang Y S, Wang H Y J, Liao Y C, et al. MicroRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4): 517-526.
- [16] Ai J, Sun L H, Che H, et al. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(9): 3989-4001.
- [17] Zhang N, Xing M, Wang Y, et al. Hydroxysafflor yellow A improves learning and memory in a rat model of vascular dementia by increasing VEGF and NR1 in the hippocampus [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30 (3): 417-424.
- [18] Kim Y, Nam Y J, Lee C. Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in VEGF gene for vascular dementia [J]. *Am J Med Genet B*, 2006, 141 (4): 332-335.
- [19] Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, et al. Angiogenic microRNA-210 is present in cells surrounding osteonecrosis [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30 (8): 1263-1270.
- [20] Liu X D, Cai F, Liu L, et al. microRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation [J]. *Biol Chem*, 2015, 396 (4): 339-347.
- [21] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4): 844-866.
- [22] Harraz M M, Eacker S M, Wang X, et al. MicroRNA-223 is neuroprotective by targeting glutamate receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109 (46): 18962-18967.
- [23] Dutta R, Chomyk A M, Chang A, et al. Hippocampal demyelination and memory dysfunction are associated with increased levels of the neuronal microRNA miR - 124 and reduced AMPA receptors [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 637-645.
- [24] Gascon E, Lynch K, Ruan H, et al. Alterations in microRNA-124 and AMPA receptors contribute to social behavioral deficits in frontotemporal dementia [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1444-1451.
- [25] Almeida S, Zhou L, Gao F B. Progranulin, a glycoprotein deficient in frontotemporal dementia, is a novel substrate of several protein disulfide isomerase family proteins [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26454.
- [26] Bhatnagar S, Chertkow H, Schipper H M, et al. Increased microRNA-34c abundance in Alzheimer's disease circulating blood plasma [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7(2): 2.
- [27] Sun B, Yang F, Hu F H, et al. Comprehensive annotation of microRNA expression profiles [J]. *BMC Genet*, 2013, 14(1): 120.
- [28] 郑仕平, 韩为, 储浩然, 等. 通督调神针灸预处理对脑缺血再灌注大鼠相关微小 RNA 调控机制的研究 [J]. *针刺研究*, 2015, 40(2): 99-103.
- [29] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1): 273-274.
- [30] 郑思道, 吴红金, 刘宇娜. microRNA 在现代中医药研究中的作用和意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(7): 857-860.
- [31] 王芹, 焦丽静, 窦同海, 等. 不同功效中药对裸鼠肺癌皮下移植瘤及转移相关微小 RNA 的影响 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(2): 152-155.
- [32] 李沧海, 姜廷良. 微小核糖核酸在中药研究中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (6): 279-281.

[责任编辑 邹晓翠]