

Zeng 等^[13]的进一步研究表明,miR-210 水平与缺血性卒中患者 mRS 评分密切相关,预后良好的患者(mRS<2)血液中 miR-210 的水平明显高于预后较差(mRS>2)患者。ROC 曲线也表明其特异性为 82.5%,敏感性为 52.3%。此外,大鼠中动脉栓塞模型大鼠外周血中 miR-210 含量与脑组织变化一致^[12],且外周血中持续 miR-210 低水平提示疾病后期修复功能减弱。这表明外周血 miR-210 水平是判断脑卒中病情及预后的指标。

为了进一步探讨 miR-210 在缺血性脑卒中的作用,Li 等^[14]发现在低氧环境下细胞中 miR-210 表达水平明显高于凋亡细胞。Su^[15]在小鼠缺血模型中,通过外源性导入 Pre-210(miR-210 前体)后,血清中血管生成因子 IL-1 α 和 TNF- α 含量增加,然而对照组无明显变化。此外,无论是在常氧还是缺氧条件下,导入 Pre-210 的实验组相比对照组细胞凋亡蛋白酶的活性下降 3/7,尤其是缺氧 48 h 后相比对照组存活的细胞更多。Efn3 是抑制血管再生基因,Ptp1b 是促凋亡基因。Efn3 基因和 Ptp1b 基因的 3'-UTR 片段含有 miR-210 潜在结合部位。结果证实,与对照组相比,Pre-210 可将 Efn3 和 Ptp1b 基因的活性降低 35%~60%,并能有效下调 Efn3 的 mRNA 以及 Ptp1b 的蛋白表达水平。因此,miR-210 可能通过负性调控 Efn3 和 Ptp1b 基因促进血管再生和抑制细胞凋亡。

3 miR-210 与神经系统肿瘤

神经胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,约占所有颅内原发肿瘤的 50%。目前神经胶质瘤主要治疗手段为手术切除,但术后复发率高、生存期短。恶性神经胶质瘤占脑恶性肿瘤的 70%,其中神经母细胞瘤的平均生存期只有 12~15 月,因此寻找有效的神经系统肿瘤治疗靶点极为迫切。Lai 等^[16]研究表明神经胶质瘤患者脑组织中 miR-210 的水平明显高于正常脑组织,且其表达量越高的患者预后越差。此外 miR-210 的表达水平还能用来区分不同细胞来源的胶质瘤,这提示 miR-210 可能参与了神经系统肿瘤的发生及发展过程。研究表明^[17],miR-210 在星形胶质细胞瘤中通过与靶基因 VMP1、GPD1L、ISCU、SDHD 及 MNT 结合,从而参与调控细胞的增殖、代谢、细胞迁移和血管生成。miR-210 能抑制 GPD1L 基因的表达从而提高低氧条件

下 HIF-1 α 的水平,然而稳定的 HIF-1 α 又能反式上调 miR-210。此外 miR-210 也能结合转录抑制因子 SIN3A 的 3'UTR 而促进其降解,从而抑制细胞凋亡和促进其增殖^[18]。

miR-210 除了参与神经胶质瘤的发生外,也能下调内质网途径(ERSR)伴侣蛋白 P4HB 的表达水平,从而减轻其在神经胶质瘤中的耐药性^[19]。替莫唑胺(TMZ)是治疗神经胶质细胞瘤的一种有效化疗药物,研究发现 TMZ 耐药的神经胶质瘤细胞能抑制下游 ERSR 凋亡途径的激活^[20],低氧是激活神经胶质细胞瘤中 ERSR 的重要因素,然而 miR-210 在低氧环境中表达上调以及在神经胶质细胞瘤中异常提示 miR-210 与 ERSR 存在一定关系。P4HB 是 ERSR 的分子伴侣,也是 miR-210 的靶基因^[20]。P4HB 在 TMZ 抵抗的神经胶质瘤中明显上调,miR-210 在 TMZ 抵抗的胶质细胞瘤中明显减少^[21]。这从侧面证实了 miR-210 在神经胶质瘤耐药机制中发挥重要作用。

miR-210 在神经系统其他肿瘤也有其独特的作用。在周围神经鞘膜瘤细胞中 miR-210 含量明显增多,它能结合 EFNA3 基因的 3'-UTR 端而下调其 mRNA 和蛋白水平,最终促进细胞的增殖和侵袭,这也表明 miR-210 和 EFNA3 是周围神经鞘膜瘤潜在的治疗靶点。在不同神经系统肿瘤中,miR-210 发挥不同的作用。Chen 等^[22]发现糖氧缺乏环境会导致细胞形态缩小和细胞周期阻滞。小鼠神经母细胞瘤细胞置于糖氧缺乏的环境中可诱导 miR-210 上调,而抑制 miR-210 的表达后糖氧缺乏诱导的神经细胞凋亡现象明显减少,因此 miR-210 可能参与调节糖氧缺乏条件下神经母细胞瘤细胞凋亡,抑制神经母细胞瘤细胞生长。

4 miR-210 与神经系统变性疾病

研究表明 miR-210 也与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病有关。AD 是一种中枢神经系统变性病,是老年期痴呆最常见的一种类型,严重影响老年人社交、职业与生活功能。其病理学上主要表现为细胞外老年斑、神经元缠结以及神经细胞死亡,但其病因与发病机制目前仍不清楚。脑缺血、缺氧是 AD 的一个重要发病因素,而 VEGF 能促进血管再生及血液供给。研究发现 VEGF 在 AD 患者体内

含量明显减少^[23],进一步研究发现 VEGF 是 miR-210 的靶基因,在肾脏组织中 miR-210 的上调能引起 VEGF 含量增加^[24]。AD 患者的血液及脑脊液中 miR-210 降低,随后导致 VEGF 分泌减少^[25],且 miR-210 的水平与 AD 患者病情的严重程度和预后有关。由于可溶性 β -淀粉样蛋白(sA β)生成与清除失衡/线粒体功能障碍也是 AD 的发病机制,而 ISCU1/2 和 COX10 在线粒体的活性和功能中有着相当重要的作用。miR-210 通过结合靶基因 ISCU1/2 和 COX10 而维持线粒体的活性^[26],最终延缓 AD 的发展。总之 miR-210 具有保护线粒体活性的功能,且 miR-210 能正向调控 VEGF 的分泌,这为外源性补充 miR-210 作为 AD 的治疗手段开辟新路径。

PD 也是中老年人常见的神经系统变性疾病,其发病机制复杂。氧化应激和自由基生成、线粒体功能缺陷均参与 PD 的发病过程,尤其是后者被认为是 PD 发病的中心环节,线粒体呼吸链复合物 I 受抑制或退化时容易导致多巴胺能神经元受损^[27]。研究表明暴露于杀虫剂的环境下可引起 miR-210 表达异常,这提示 miR-210 与杀虫剂暴露所致的 PD 存在一定关联^[28]。进一步研究发现氧化应激和低氧相关的 miR-210 可影响三羧酸循环的各个环节,从而抑制细胞的增殖与线粒体代谢,这可能是其参与 PD 发病的机制。

5 展 望

综上所述,miR-210 与缺血性脑卒中、神经系统肿瘤、神经系统变性疾病的发生发展密切相关,因此深入研究 miR-210 对于神经系统疾病的防治具有重要意义。尽管临床及动物实验表明 miR-210 在缺血性卒中中通过促进血管的再生及抑制细胞凋亡而参与神经细胞的修复,但除此之外是否还有其他 miRNA 参与? miR-210 是否还存在其他调控细胞生长增殖的机制?显然这仍有待进一步深入研究。此外,miR-210 在不同的肿瘤中扮演不同的角色,这也提示 miR-210 可能是神经系统肿瘤的一个前景广阔的治疗靶点,但目前的研究结果大部分来源于临床资料及细胞实验,而动物实验研究相对较少,这些结果与人体内环境是否一致还需要更多证据。目前 miR-210 与神经系统疾病的前期相关研究已经奠定了坚实的基础,相信研究人员带着目前存在的问题一定能对 miR-210 与神经系统疾病的关系有更透彻

的研究,为临床患者的治疗带来更多福音。

参考文献:

- [1] Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids [J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (11):1733-1741.
- [2] Siegel SR, Mackenzie J, Chaplin G, et al. Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5):6219-6225.
- [3] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [4] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30):10513-10518.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [6] Ivan M, Harris AL, Martelli F, et al. Hypoxia response and microRNAs: no longer two separate worlds [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(5A):1426-1431.
- [7] Chen Z, Li Y, Zhang H, et al. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression [J]. *Oncogene*, 2010, 29(30):4362-4368.
- [8] Fasanaro P, Greco S, Lorenzi M, et al. An integrated approach for experimental target identification of hypoxia-induced MiR-210 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:35134-35143.
- [9] Chan YC, Banerjee J, Choi S Y, et al. MicroRNA-210: the master hypoxamir [J]. *Microcirculation*, 2012, 19(3):215-223.
- [10] Suzuki Y, Urano T. Novel situations of endothelial injury in stroke—mechanisms of stroke and strategy of drug development: novel mechanism of the expression and amplification of cell surface-associated fibrinolytic activity demonstrated by real-time imaging analysis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(1):19-24.
- [11] Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3):1021-1029.
- [12] Zeng L, Liu J, Wang Y, et al. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(2):68-75.
- [13] Hu S, Huang M, Li Z, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2010, 122(11 Suppl):S124-S131.

- [14] Li S, Jin M, Koeglspenger T, et al. Soluble Abeta oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(18):6627-6638.
- [15] Su RW, Lei W, Liu JL, et al. The integrative analysis of microRNA and mRNA expression in mouse uterus under delayed implantation and activation. [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e15513.
- [16] Lai N, Zhu H, Chen Y, et al. Differential expression of microRNA-210 in gliomas of variable cell origin and correlation between increased expression levels and disease progression in astrocytic tumours [J]. *Folia Neuropathol*, 2014, 52(1):79-85.
- [17] Kelly TJ, Souza AL, Clish CB, et al. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1alpha stability through MicroRNA-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(13):2696-2706.
- [18] Shang C, Hong Y, Guo Y, et al. MicroRNA-210 up-regulation inhibits proliferation and induces apoptosis in glioma cells by targeting SIN3A [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2571-2577.
- [19] Lee D, Sun S, Zhang XQ, et al. MicroRNA-210 and Endoplasmic Reticulum Chaperones in the Regulation of Chemoresistance in Glioblastoma [J]. *J Cancer*, 2015, 6(3):227-232.
- [20] Caruso IP, Barbosa FJ, de Araujo AS, et al. An integrated approach with experimental and computational tools outlining the cooperative binding between 2-phenylchromone and human serum albumin [J]. *Food Chem*, 2016, 196:935-942.
- [21] Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, et al. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods [J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6:149-170.
- [22] Chen RM, Lin YL, Chou CW. GATA-3 transduces survival signals in osteoblasts through upregulation of bcl-x(L) gene expression [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(10):2193-2204.
- [23] Mao X, Wang T, Liu Y, et al. N-acetylcysteine and allopurinol confer synergy in attenuating myocardial ischemia injury via restoring HIF-1alpha/HO-1 signaling in diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68949.
- [24] Lin CY, Hung SY, Chen HT, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 91(4):522-533.
- [25] Zhu Y, Li C, Sun A, et al. Quantification of microRNA-210 in the cerebrospinal fluid and serum: Implications for Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3):1013-1017.
- [26] Li JJ, Dolios G, Wang R, et al. Soluble beta-amyloid peptides, but not insoluble fibrils, have specific effect on neuronal microRNA expression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90770.
- [27] Franco-Iborra S, Vila M, Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at [J]. *Neuroscientist*, 2015.
- [28] Kim JH, Park SG, Song SY, et al. Reactive oxygen species-responsive MicroRNA-210 regulates proliferation and migration of adipose-derived stem cells via PTPN2 [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e588.

(本文编辑:蒋湘莲)