

微RNA在脑缺血/再灌注损伤中作用的研究进展

孙贵亮¹, 王 晓², 张高峰², 陈怀龙², 孙晓鹏², 秦伟伟², 时 飞², 王明山^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属青岛市市立医院麻醉科, 山东 青岛

Email: *wmsqingdao@163.com

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月10日; 发布日期: 2020年12月17日

摘 要

脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI)是脑缺血患者恢复血流灌注时常见的病理生理现象, 其发病机制涉及多个环节, 主要与能量代谢障碍、Ca²⁺超载、氧化应激、炎症反应等机制有关。微小核糖核酸(miRNA)是一种近年来发现的存在于真核生物中的非编码调控RNA, 其作用机制主要是在转录后水平上调控基因的表达。近期研究发现, 相关miRNAs参与CIRI的发生发展过程。本文将概述CIRI发病机制, 综述相关miRNAs调控CIRI进程的作用, 为CIRI的防治提供新的靶点和思路。

关键词

脑缺血/再灌注损伤, 发病机制, 微小RNA

Research Progress on Effects of MicroRNA in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury

Guiliang Sun¹, Xiao Wang², Gaofeng Zhang², Huailong Chen², Xiaopeng Sun², Weiwei Qin², Fei Shi², Mingshan Wang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Anesthesiology, Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *wmsqingdao@163.com

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 10th, 2020; published: Dec. 17th, 2020

*通讯作者。

文章引用: 孙贵亮, 王晓, 张高峰, 陈怀龙, 孙晓鹏, 秦伟伟, 时飞, 王明山. 微RNA在脑缺血/再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 2978-2985. DOI: 10.12677/acm.2020.1012448

Abstract

Cerebral ischemia/reperfusion injury (CIRI) is a common pathophysiological phenomenon in the recovery of blood flow in patients with cerebral ischemia. The pathogenesis involves multiple pathways, mainly related to energy metabolism disorder, Ca^{2+} overload, oxidative stress, inflammatory reaction and so on. MicroRNA is a small non-coding regulation RNA in eukaryotes found in recent years. Its mechanism is mainly regulation of gene expression after transcription. Recent studies have found that related miRNAs are involved in the development of CIRI. This paper mainly reviews the pathogenesis of CIRI, describes the role of related miRNAs in the regulation of CIRI, and provides new targets and ideas for the prevention and treatment of CIRI.

Keywords

Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury, Pathogenesis, MicroRNA

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑血管病是临床多见的脑血管疾病, 约占全部脑血管病人的 70%~80%, 使缺血脑组织尽早恢复血液灌注, 重新获得血氧供应是临床上的首要治疗原则。但闭塞的脑血管再通后, 往往加重原有缺血脑组织损伤, 这种现象被称为脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI) [1]。微小核糖核酸(miRNA)是一类长约 21~22 个核苷酸的小非编码 RNA, 可以结合靶信使 RNA (mRNA)的 3'-非翻译区(UTR), 并在转录后水平对基因的表达进行负调控[2]。据估计, miRNA 调控人类 30%以上的基因编码[3], 目前 miRNA 对 mRNA 的具体调控机制尚不完全清楚, 但 miRNA 能够通过特定机制对 mRNA 特定靶点的沉默作用在细胞和组织中调控基因的表达。研究表明[4], CIRI 时, 多种 miRNAs 的表达发生变化, 并通过改变关键信号元件调控 CIRI 的病理生理过程。本文对 CIRI 机制及 miRNAs 在调控 CIRI 中的作用作阐述。

2. CIRI 的病理生理机制

2.1. 氧化应激

氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用, 并被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素[5]。CIRI 后, 活性氧簇(ROS)的产生与清除之间的平衡被打破, 造成 ROS 过度产生, 从而导致氧化应激诱导细胞损伤。研究发现[6]: ROS 的过度产生, 会导致: ① 蛋白质、核酸过氧化, 蛋白质降解、核酸断裂, 膜结构破坏; ② 血管内皮细胞严重受损, 血管通透性增加; ③ 兴奋性氨基酸在突触间隙内含量明显增加; ④ 破坏线粒体, 导致能量生成障碍; ⑤ 产生血栓素 A2 使缺血区血管痉挛, 血小板聚集, 加大梗死面积; ⑥ 介导炎症反应和免疫反应等。

2.2. 能量代谢障碍

脑血流供应丰富, 当脑缺血时, 血流量减少, 缺血区脑组织血氧供应减少, 只能通过糖的无氧酵解

获得能量,而无氧酵解途径 ATP 产生减少,导致脑组织代谢需要的营养物质缺乏,线粒体及其他细胞器受损,进一步加重缺血区域脑组织损伤[7]。脑缺血再灌注后,ATP 产生不足,钠钾泵活性下降,导致细胞内 Na^+ 浓度增高引起细胞毒性脑水肿,造成神经损伤[1]。另外,脑缺血再灌注期间,细胞内钙超载、自由基和游离脂肪酸的大量生成以及兴奋性氨基酸的释放均可引起线粒体通透性转换通道开放,造成线粒体能量合成障碍,导致神经元死亡。

缺氧缺血情况下,线粒体 DNA 受损,使呼吸链复合物电子传递完整性受到破坏,主要是呼吸链复合物活性受损,使黄素腺嘌呤二核苷酸依赖性复合物途径被过度利用,自由基生成增加,超过了细胞本身的清除能力,导致细胞凋亡,因此线粒体 DNA 的表达紊乱可引起能量产生进行性衰竭,导致细胞死亡[8]。

2.3. Ca^{2+} 超载

Ca^{2+} 是细胞生命过程中的一个重要元素,正常情况下,由于细胞膜对 Ca^{2+} 的低通透性和钙泵作用,使得细胞外 Ca^{2+} 浓度是细胞内的 10,000 倍。脑缺血缺氧后,细胞内 Ca^{2+} 浓度明显升高,引起细胞损伤即 Ca^{2+} 超载[9]。 Ca^{2+} 超载是各种原因综合的结果。 Ca^{2+} 在 CIRI 中主要作用表现在以下几点:首先,它通过激活多种 Ca^{2+} 依赖酶,包括蛋白激酶 C、磷脂酶 A2、磷脂酶 C、环氧合酶、钙依赖型一氧化氮合酶、钙蛋白酶和各种蛋白酶和内切酶,导致多种损伤事件[10]。其次,当发生 CIRI 时,细胞外大量的 Ca^{2+} 涌入细胞内,触发线粒体摄取 Ca^{2+} ,使 Ca^{2+} 聚集在线粒体内, Ca^{2+} 可抑制 ATP 合成,使能量生成障碍[11]。

2.4. 炎症反应

近年研究结果表明[12],造成 CIRI 的重要原因之一为脑缺血局部组织再灌注后的炎性反应。炎症反应过程中有许多炎性介质和炎性细胞的参与,炎性细胞浸润后可产生细胞因子、趋化因子和黏附分子等大量的炎性介质。参与大脑炎症反应的炎性介质有很多,其中主要包括细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素(IL)等。

在 CIRI 的过程中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 发挥着重要作用。脑缺血发生后, TNF- α 表达即升高,再灌注后, TNF- α 的特异性受体表达明显升高。有报道称,如果抑制 TNF- α 表达,可减轻缺血性脑损伤[13]。TNF- α 使毛细血管通透性增加,促进脑水肿的发生,导致细胞凋亡和坏死。中枢神经系统内,几乎所有的细胞都能合成 IL-1 β ,脑缺血再灌注时, IL-1 β 含量明显升高,使得细胞内 Ca^{2+} 升高,引起脑细胞损伤;使得谷氨酸水平升高,加重 CIRI。

2.5. 细胞凋亡

脑缺血缺氧发生后,脑缺血半暗带的细胞损伤主要通过细胞凋亡途径进行,因此神经细胞凋亡是 CIRI 的重要环节。神经元凋亡主要有三种途径:① 线粒体介导细胞凋亡。线粒体是一个储存器,储存了多种促凋亡蛋白,当脑缺血发生时,促凋亡蛋白释放到胞浆,与凋亡蛋白激活因子形成复合体,激活 Caspase9,引起连锁反应,使细胞凋亡[14]。② 死亡受体介导细胞凋亡。死亡受体是一类跨膜蛋白,其胞外和胞质区各有一段富含同源半胱氨酸的区域,有水解蛋白的功能,称为“死亡结构域”。典型的死亡受体包括 Fas 和 TNFR1。Fas 的死亡结构域和 Fas 相关蛋白(FADD)结合,启动 caspase 级联反应,导致细胞凋亡[15]。TNFR1 通过和 TNF- α 受体死亡结构域(TRADD)结合,导致 caspase 级联反应诱导细胞凋亡。③ 内质网介导细胞凋亡。内质网是细胞内 Ca^{2+} 的主要储存库,通过对 Ca^{2+} 浓度的精确调控影响细胞凋亡,同时,相对高浓度的 Ca^{2+} 可以激活钙依赖性蛋白酶,作用于线粒体,影响通透性和膜电位,促进凋亡。

3. miRNAs 调控 CIRI 进程

在 CIRI 的病理生理过程中,相关 miRNAs 表达发生变化。Yuan 和他的同事通过建立大鼠脑缺血 20

min 后再灌注 30 min 或 24 h 的模型,来观察在大鼠海马中 miRNAs 的表达谱,结果发现缺血再灌注 30 min 后,23 种 miRNA 上调,32 种下调;再灌注 24 h 后,40 种 miRNA 上调,31 种下调[16],这些变化的 miRNAs 可能参与了 CIRI。在国内的其他研究中发现,多种变化的 miRNAs 通过影响不同的信号通路,调控 CIRI 的进程。

3.1. miRNAs 调控氧化应激

在不同组织和细胞的各种生物过程中,一些 miRNAs 通过调节 ROS 的水平,影响目的基因的表达,在细胞氧化还原反应中起着关键作用[17] [18]。在 CIRI 过程中,这些 miRNAs 的表达发生改变,调控的 ROS 也发生改变。同时,相关研究证实这些 miRNAs 通过调控氧化应激在 CIRI 中发挥作用。蛋白激酶 CK2 是在哺乳动物细胞中普遍存在的丝氨酸-苏氨酸激酶。CK2 由三个不同的亚基组成: α 、 α' 和 β 。据报道 CK2 α 通过负调节 NADPH 氧化酶在 CIRI 中发挥神经保护作用[19]。NADPH 氧化酶是在缺血期间产生有害的氧衍生自由基的主要因素。Liang [20]等建立细胞氧糖剥夺/复氧(OGD/R)模型模拟 CIRI,发现 miR-125 b 水平升高,CK2 α 表达降低。使用 miR-125b 抑制剂下调 miR-125b 的表达,解除对 CK2 α 的抑制,使 NADPH 氧化酶的作用效果降低,减轻氧化应激,减少细胞凋亡。BTB 和 CNC 同源性 1 (Bach1) 是一个转录因子,通过干扰核因子红系 2 相关因子 2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号传导途径参与调节各种刺激下的氧化应激[21] [22]。Sun [23]等通过荧光素酶报告试验发现 Bach1 是 miR-98-5p 调控的下游基因,建立细胞 OGD/R 模型模拟 CIRI,发现 miR-98-5p 表达降低,Bach1 表达提高。使用 miR-98-5p 的激动剂使 miR-98-5p 的表达增加后发现,Bach1 表达减低,Nrf2 的核表达量增加,ARE 的活性提高,减轻了 OGD/R 诱导的神经元凋亡和 ROS 的产生。以上这些 miRNAs 均通过调控氧化应激在 CIRI 中发挥作用。

3.2. miRNAs 调控能量代谢

在脑缺血再灌注损伤中,miRNAs 通过调控线粒体的功能进而影响能量代谢[24]。在缺氧过程中,葡萄糖、ATP 和磷酸肌酸水平降低,miRNAs 可以调节 ATP 的生成或向 ADP 的转化,使 ADP/ATP 比例增高,导致脑组织代谢所需要的营养物质缺乏,进一步加重脑组织损伤。例如,细胞色素 c 氧化酶 IV (COXIV) 是线粒体电子传递链的关键蛋白,参与 ATP 的生产,COXIV 水平的变化会影响线粒体功能。miR-338 通过调节 COXIV 的表达,并且靶向编码重要蛋白的多种线粒体 mRNA 来参与氧化磷酸化,进而影响能量代谢[25]。ADP-核糖基化因子样 2(Arl2)定位于腺嘌呤核苷酸转运蛋白 1,是线粒体中 ADP/ATP 的交换器。miR-15b 通过靶向 Arl2 调节 ATP 的浓度,过表达 miR-15b 将下调 Arl2 表达,从而抑制 ADP/ATP 交换和 ATP 合成[26]。免疫磷酸转运蛋白载体家族 25 成员 3 蛋白(slca25a3)是 ATP 的产生是必不可少的跨膜蛋白,miR-141 通过调节 slca25a3 的表达,并影响线粒体 ATP 的产生。这些 miRNAs 均通过调控线粒体的功能来影响 ATP 的生成在 CIRI 中发挥作用。

3.3. miRNAs 与 Ca²⁺超载

缺血/再灌注时, Ca²⁺超载是各种因素综合作用的结果,也是造成脑缺血损伤过程中各种因素作用的共同通路。Li [27]等研究发现,miR-202-5p 通过减轻心肌细胞 Ca²⁺超载,防止线粒体功能紊乱,保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤。改善心肌细胞的钙稳态和线粒体功能,并保留心肌细胞的功能和结构,对正常大鼠的心肌缺血再灌注损伤有保护作用,改善心功能。Cha [28]等研究发现,miR-145 的过表达在氧化应激下通过下调钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)来保护心肌细胞中的 Ca²⁺超载,进而减少心肌细胞的凋亡。而 miRNAs 与 CIRI 中 Ca²⁺超载相关的机制还有待研究。

3.4. miRNAs 与炎症反应

CIRI 后, 局部浸润的炎性细胞产生大量炎性介质, 是 CIRI 过程中重要环节。白细胞介素(IL)-1 受体相关激酶 4 (IRAK 4)是参与天然免疫应答过程的关键分子[29], 在由 Toll 样受体(TLRs)/IL-1 受体(IL-1R) 介导的炎症信号通路中发挥作用[30] [31]。Tian [32]等发现, CIRI 小鼠脑中 miR-93 的表达水平明显降低, 减少了对 IRAK 4 的抑制, 增加促炎症因子的表达, 产生炎症反应。通过转染上调 miR-93, 负性调节 IRAK 4 在 CIRI 中发挥抗炎作用, 减少炎症反应, 产生保护作用。Nurr1 (NR4A2)是核受体 4 家族的孤儿核受体的成员, 研究显示 Nurr1 通过与小胶质细胞中靶炎症基因启动子的 NF- κ B-p65 对接来抑制促炎性神经毒性介质的表达[33] [34]。Xie [35]等通过建立大鼠脑缺血/再灌注模型发现 miR-145-5p 表达升高, Nurr1 的表达降低, 并通过双荧光素酶实验得出 miR-145-5p 负性调节 Nurr1。通过 miR-145-5p 过表达, 导致 Nurr1 介导的 TNF- α 表达升高, 加速了大鼠的炎性损伤。这些 miRNAs 通过作用于炎性介质 IL-1 或 TNF- α 产生炎症反应, 造成 CIRI。

3.5. miRNAs 与自噬

自噬是一种高度保守的分解代谢途径, 通过降解异常蛋白和受损细胞器去除不利于细胞存活的因素, 并将降解所产生的物质循环利用于细胞更新修复, 以维持细胞内环境的稳态[36]。在轻度 CIRI 时, 自噬大多被适度激活并起到神经保护作用。自噬的过程需要自噬相关基因的参与, 其中自噬特征蛋白 Beclin-1 和自噬体膜上的标志性蛋白微管相关蛋白轻链(LC3)对于自噬的检测具有重要意义[37]。SIRT1 具有神经保护作用, 也是许多疾病中的自噬介质。Tian [38]等建立 OGD/R 模型模拟 CIRI 发现, miR-138 表达下调, SIRT1 表达上调。通过双荧光素酶基因报告法证明 SIRT1 可能是 miR-138 调控的下游靶点。敲除 miR-138 后发现, SIRT1 表达显著升高, Beclin-1 和 LC3 的蛋白水平显著升高, 促进细胞自噬, 发挥保护作用($p < 0.05$)。核因子- κ B 激活剂(Act)1 是 E3 泛素连接酶, 参与细胞自噬通路的调节。Sun [39]等建立大鼠 CIRI 模型发现 miR-298 下调, Act1 上调, 细胞存活率升高。通过转染上调 miR-298 的表达, 加强对 Act1 的抑制, 减少自噬相关蛋白的表达, 诱导细胞凋亡, 加重脑损伤。这些 miRNAs 均通过作用于自噬相关基因来激活自噬, 在 CIRI 中发挥保护作用。

3.6. miRNAs 调控凋亡相关通路

在 CIRI 损伤中, miRNAs 通过影响凋亡相关基因进而调控细胞凋亡通路。Bcl-2 蛋白家族、Caspase 家族、Fas 基因和 p53 基因等许多凋亡相关基因均参与了细胞凋亡过程[40] [41]。Bcl-2 样蛋白 14 (Bcl-G) 属于 Bcl-2 家族的一个成员, 是最早被描述为促凋亡的因子[42]。Yao [43]等通过线栓法建立大鼠脑缺血再灌注模型发现, miR-496 表达下调, Bcl-G 表达上调。通过转染使 miR-496 过表达, 增加了对 Bcl-G 的抑制作用, 减轻细胞的损伤。Sirtuin 1 (SIRT1)是一种依赖于 NAD⁺的组蛋白脱乙酰基酶, 它是沉默信息调节因子 SIR2 中哺乳动物同源基因中的最高因子[44]。研究发现[45], SIRT1 具有神经保护作用。Lu [46]等发现在大鼠脑缺血再灌注模型中, SIRT1 增加 miR-22 的表达, 抑制大鼠模型中的 caspase-3 的活性, 减少神经元的凋亡。同时, SIRT1 的下调减少 miR-22 的表达, 增加 caspase-3 的活性, 神经元凋亡增加。这些 miRNAs 均通过影响细胞凋亡通路在 CIRI 中发挥作用。

4. 展望

综上所述, 特异性 miRNAs 通过调控凋亡相关通路、氧化应激、能量代谢、Ca²⁺超载、炎症反应、自噬相关蛋白等参与 CIRI 进程。miRNAs 广泛参与 CIRI 的发生发展过程, 相关 miRNAs 被发现, 将进一步在基因水平揭示 CIRI 的病理生理过程, 为 CIRI 的防治提供新的思路和方向。

基金项目

青岛市科技民生项目(19-6-1-50-nsh)。

参考文献

- [1] Eltzschig, H.K. and Eckle, T. (2011) Ischemia and Reperfusion—From Mechanism to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 1391-1401. <https://doi.org/10.1038/nm.2507>
- [2] Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H.R., Soleymani Fard, S., et al. (2019) An Overview of microRNAs: Biology, Functions, Therapeutics, and Analysis Methods. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5451-5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
- [3] Szabo, L., Morey, R., Palpant, N.J., et al. (2015) Statistically Based Splicing Detection Reveals Neural Enrichment and Tissue-Specific Induction of Circular RNA during Human Fetal Development. *Genome Biology*, **16**, 126. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0690-5>
- [4] Di, Y., Lei, Y., Yu, F., et al. (2014) MicroRNAs Expression and Function in Cerebral Ischemia Reperfusion Injury. *Journal of Molecular Neuroscience*, **53**, 242-250. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0293-8>
- [5] 任佳悦, 马骏. 心肌缺血再灌注中的氧化应激反应[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38: 1074-1076.
- [6] Aito, H., Aalto, K.T. and Raivio, K.O. (2002) Biphasic ATP Depletion Caused by Transient Oxidative Exposure Is Associated with Apoptotic Cell Death in Rat Embryonal Cortical Neurons. *Pediatric Research*, **52**, 40-45. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00009>
- [7] 苏志达, 李瑜, 李宏建. 卒中治疗药物临床前的实验研究[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2000, 8(5): 290-293.
- [8] 石晶, 姚裕家, 李炜如, 等. 实验性缺氧缺血新生猪脑线粒体 DNA 损伤的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1): 45-48.
- [9] Doyle, K.P., Simon, R.P. and Stenzel-Poore, M.P. (2008) Mechanisms of Ischemic Brain Damage. *Neuropharmacology*, **55**, 310-318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.01.005>
- [10] Durukan, A. and Tatlisumak, T. (2007) Acute Ischemic Stroke: Overview of Major Experimental Rodent Models, Pathophysiology, and Therapy of Focal Cerebral Ischemia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **87**, 179-197. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.04.015>
- [11] 赵秋振, 薄爱华, 贾勇圣. 钙离子抑制剂对脑缺血再灌注损伤神经元凋亡相关基因表达的影响[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(4): 409-411.
- [12] Jin, R., Yang, G. and Li, G. (2010) Inflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Role of Inflammatory Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **87**, 779-789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
- [13] Yang, G.Y., Gong, C., Qin, Z., et al. (1998) Inhibition of TNF α Attenuates Infarct Volume and ICAM-1 Expression in Ischemic Mouse Brain. *Neuroreport*, **9**, 2131-2134. <https://doi.org/10.1097/00001756-199806220-00041>
- [14] Mehta, S.L., Manhas, N. and Raghurir, R. (2007) Molecular Targets in Cerebral Ischemia for Developing Novel Therapeutics. *Brain Research Reviews*, **54**, 34-66. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.11.003>
- [15] Foyouzi-Youssefi, R., Arnaudeau, S., Borner, C., et al. (2000) Bcl-2 Decreases the Free Ca²⁺ Concentration within the Endoplasmic Reticulum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 5723-5728. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.5723>
- [16] Yuan, Y., Wang, J.Y., Xu, L.Y., et al. (2010) MicroRNA Expression Changes in the Hippocampi of Rats Subjected to Global Ischemia. *Journal of Clinical Neuroscience*, **17**, 774-778. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.10.009>
- [17] Fierro-Fernandez, M., Miguel, V. and Lamas, S. (2016) Role of RedoximiRs in Fibrogenesis. *Redox Biology*, **7**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.006>
- [18] Liu, Y., Qiang, W., Xu, X., et al. (2015) Role of miR-182 in Response to Oxidative Stress in the Cell Fate of Human Fallopian Tube Epithelial Cells. *Oncotarget*, **6**, 38983-38998. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5493>
- [19] Kim, G.S., Jung, J.E., Niizuma, K., et al. (2009) CK2 Is a Novel Negative Regulator of NADPH Oxidase and a Neuroprotectant in Mice after Cerebral Ischemia. *Journal of Neuroscience*, **29**, 14779-14789. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4161-09.2009>
- [20] Liang, Y., Xu, J., Wang, Y., et al. (2018) Inhibition of MiRNA-125b Decreases Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Targeting CK2 α /NADPH Oxidase Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 1818-1826. <https://doi.org/10.1159/000487873>
- [21] Chapple, S.J., Keeley, T.P., Mastronicola, D., et al. (2016) Bach1 Differentially Regulates Distinct Nrf2-Dependent Genes in Human Venous and Coronary Artery Endothelial Cells Adapted to Physiological Oxygen Levels. *Free Radi-*

- cal Biology and Medicine*, **92**, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.013>
- [22] Suzuki, H., Tashiro, S., Sun, J., *et al.* (2003) Cadmium Induces Nuclear Export of Bach1, a Transcriptional Repressor of Heme Oxygenase-1 Gene. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 49246-49253. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306764200>
- [23] Sun, X., Li, X., Ma, S., *et al.* (2018) MicroRNA-98-5p Ameliorates Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation (OGD/R)-Induced Neuronal Injury by Inhibiting Bach1 and Promoting Nrf2/ARE Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **507**, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.182>
- [24] Sacco, J. and Adeli, K. (2012) MicroRNAs: Emerging Roles in Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, **23**, 220-225. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283534c9f>
- [25] Aschrafi, A., Schwechter, A.D., Mameza, M.G., *et al.* (2008) MicroRNA-338 Regulates Local Cytochrome c Oxidase IV mRNA Levels and Oxidative Phosphorylation in the Axons of Sympathetic Neurons. *Journal of Neuroscience*, **28**, 12581-12590. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3338-08.2008>
- [26] Nishi, H., Ono, K., Iwanaga, Y., *et al.* (2010) MicroRNA-15b Modulates Cellular ATP Levels and Degenerates Mitochondria via Arl2 in Neonatal Rat Cardiac Myocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 4920-4930. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.082610>
- [27] Li, Y., Li, Q., Zhang, O., *et al.* (2019) miR-202-5p Protects Rat against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Downregulating the Expression of Trpv2 to Attenuate the Ca²⁺ Overload in Cardiomyocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 13680-13693. <https://doi.org/10.1002/jcb.28641>
- [28] Cha, M.J., Jang, J.K., Ham, O., *et al.* (2013) MicroRNA-145 Suppresses ROS-Induced Ca²⁺ Overload of Cardiomyocytes by Targeting CaMKIIdelta. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **435**, 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.050>
- [29] Li, S., Strelow, A., Fontana, E.J., *et al.* (2002) IRAK-4: A Novel Member of the IRAK Family with the Properties of an IRAK-Kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 5567-5572. <https://doi.org/10.1073/pnas.082100399>
- [30] Kim, T.W., Staschke, K., Bulek, K., *et al.* (2007) A Critical Role for IRAK4 Kinase Activity in Toll-Like Receptor-Mediated Innate Immunity. *Journal of Experimental Medicine*, **204**, 1025-1036. <https://doi.org/10.1084/jem.20061825>
- [31] Takeuchi, O. and Akira, S. (2001) Toll-Like Receptors; Their Physiological Role and Signal Transduction System. *International Immunopharmacology*, **1**, 625-635. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00010-8)
- [32] Tian, F., Yuan, C., Hu, L., *et al.* (2017) MicroRNA-93 Inhibits Inflammatory Responses and Cell Apoptosis after Cerebral Ischemia Reperfusion by Targeting Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 2903-2910. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4874>
- [33] Kim, C.H., Han, B.S., Moon, J., *et al.* (2015) Nuclear Receptor Nurr1 Agonists Enhance Its Dual Functions and Improve Behavioral Deficits in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 8756-8761. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509742112>
- [34] Saijo, K., Winner, B., Carson, C.T., *et al.* (2009) A Nurr1/CoREST Pathway in Microglia and Astrocytes Protects Dopaminergic Neurons from Inflammation-Induced Death. *Cell*, **137**, 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.038>
- [35] Xie, X., Peng, L., Zhu, J., *et al.* (2017) miR-145-5p/Nurr1/TNF-alpha Signaling-Induced Microglia Activation Regulates Neuron Injury of Acute Cerebral Ischemic/Reperfusion in Rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, 383. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00383>
- [36] Lim, Y., Cho, H. and Kim, E.K. (2016) Brain Metabolism as a Modulator of Autophagy in Neurodegeneration. *Brain Research*, **1649**, 158-165. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.049>
- [37] Korolchuk, V.I. and Rubinsztein, D.C. (2011) Regulation of Autophagy by Lysosomal Positioning. *Autophagy*, **7**, 927-928. <https://doi.org/10.4161/autophagy.7.8.15862>
- [38] Tian, F., Yuan, C. and Yue, H. (2018) MiR-138/sirt1 Axis Is Implicated in Impaired Learning and Memory Abilities of Cerebral Ischemia/Reperfusion Injured Rats. *Experimental Cell Research*, **367**, 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.03.042>
- [39] Sun, H., Zhong, D., Wang, C., *et al.* (2018) MiR-298 Exacerbates Ischemia/Reperfusion Injury Following Ischemic Stroke by Targeting Act1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 528-539. <https://doi.org/10.1159/000491810>
- [40] 姜恩平. 蒺藜皂苷对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制的研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [41] 孙文阁, 费志宏, 周静. 脑缺血再灌注损伤与基因表达调控研究进展[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2010, 26(7): 47-52.
- [42] Guo, B., Godzik, A. and Reed, J.C. (2001) Bcl-G, a Novel Pro-Apoptotic Member of the Bcl-2 Family. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 2780-2785. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005889200>

-
- [43] Yao, X., Yao, R., Yi, J., *et al.* (2019) Upregulation of miR-496 Decreases Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Negatively Regulating BCL2L14. *Neuroscience Letters*, **696**, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.039>
- [44] Ran, M., Li, Z., Yang, L., *et al.* (2015) Calorie Restriction Attenuates Cerebral Ischemic Injury via Increasing SIRT1 Synthesis in the Rat. *Brain Research*, **1610**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.043>
- [45] Wang, L., Zhang, L., Chen, Z.B., *et al.* (2009) Icaritin Enhances Neuronal Survival after Oxygen and Glucose Deprivation by Increasing SIRT1. *European Journal of Pharmacology*, **609**, 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.033>
- [46] Lu, H. and Wang, B. (2017) SIRT1 Exerts Neuroprotective Effects by Attenuating Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Injury via Targeting p53/microRNA-22. *International Journal of Molecular Medicine*, **39**, 208-216. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2806>