



综述

非编码 RNA 在缺血性脑卒中的
表达与调控研究进展张 硕¹, 崔 杨¹, 孙忠人^{1,2}, 周新宇¹, 曹 宇¹综述, 尹洪娜²审校

摘要: 缺血性脑卒中是一种高发病率、高致残率的脑血管疾病,非编码 RNA(ncRNA)作为基因表达的重要调控因子,在缺血性脑卒中发生发展过程中扮演关键角色,但其具体作用机制尚未完全阐明。本文系统梳理了微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)以及环状 RNA(circRNA)在缺血性脑卒中的表达特征与调控作用,揭示了 ncRNA 通过调控细胞凋亡与自噬、炎症反应、血脑屏障完整性及神经再生过程参与缺血性损伤的病理生理机制。此外,ncRNA 展现出作为缺血性脑卒中预测、诊断及预后评估生物标志物的潜力。本文同时分析了当前研究的局限性并提出未来研究方向,为深入探索 ncRNA 在缺血性脑卒中的作用机制及开发创新诊疗策略提供了理论基础。

关键词: 非编码 RNA; 缺血性脑卒中; 微小 RNA; 综述

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**A

Research advances in the expression and regulation of non-coding RNAs in ischemic stroke ZHANG Shuo¹, CUI Yang¹, SUN Zhongren^{1,2}, ZHOU Xinyu¹, CAO Yu¹, YIN Hongna². (1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China)

Abstract: Ischemic stroke is a cerebrovascular disease with high incidence and disability rates. Non-coding RNAs, as important regulatory factors for gene expression, play a key role in the development and progression of ischemic stroke, but their specific mechanisms of action remain unclear. This article systematically reviews the expression characteristics and regulatory roles of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in ischemic stroke and reveals the pathophysiological mechanisms of non-coding RNAs in ischemic injury by regulating the processes of cell apoptosis and autophagy, inflammatory response, blood-brain barrier integrity, and neuroregeneration. In addition, non-coding RNAs have shown the potential as biomarkers for the prediction, diagnosis, and prognostic evaluation of ischemic stroke. This article also analyzes the limitations of current research and proposes future research directions, so as to provide a theoretical foundation for exploring the mechanism of action of non-coding RNAs in ischemic stroke and developing innovative diagnostic and therapeutic strategies.

Key words: Non-coding RNA; Ischemic stroke; microRNA; Review

缺血性脑卒中是一种严重危害人类健康的脑血管疾病,主要表现为突发意识障碍、单侧肢体无力或麻木、言语障碍等神经功能缺损。据统计,2021年全球约有 1 190 万新发脑卒中病例,其中缺血性脑卒中占有脑卒中类型的 65.3%。且男性患者发病率略高于女性,占总新发病例的 52.6%^[1]。在中国,缺血性脑卒中患者的治疗及康复费用较高并呈现增加趋势,不仅给患者家庭带来沉重负担,也已成为一个亟待解决的重要公共卫生问题^[2]。

缺血性脑卒中发生后,细胞间通信在疾病进展和组织修复过程中扮演着至关重要的角色。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)在缺血性损伤的发生、发展及修复过程中表现出多元化调控作用,涉及神经保护、炎症调节、血管重建及神经再生等多个病理生理环节^[3]。差异表达的 ncRNA 不仅可作为缺血性脑卒中早期诊断和预后评估的潜在生物标志物,而且能够在神经元、胶质细胞和免疫细胞之间构建

复杂的调控网络,协同影响缺血性损伤的进程及恢复。然而,ncRNA 在缺血性脑卒中病理过程中的精确表达模式及其分子调控机制仍未被完全阐明。因此,本文系统梳理并整合现有研究成果,深入剖析 ncRNA 在缺血性脑卒中的表达特征及调控作用,旨在揭示其参与脑缺血损伤和修复的分子生物学基础。本文将重点探讨 ncRNA 在调控细胞凋亡与自噬、炎症反应、血脑屏障(BBB)和神经再生过程中的作用机制,并分析其作为生物标志物的潜力,为开发以 ncRNA 为靶点的新型诊疗策略提供理论依据。

收稿日期:2025-09-30;修订日期:2025-11-12

基金项目:黑龙江省自然科学基金(PL2024H231)

作者单位:(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2. 黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

通信作者:尹洪娜, E-mail: hljucmcy@163.com

1 ncRNA的分类及功能特征

ncRNA是一类具有调控功能但不编码蛋白质的RNA分子,在基因表达调控网络中扮演着关键角色。人类基因组中约有30亿个碱基,虽然其中近3/4的碱基被转录,但仅有不到3%的序列实际编码蛋白质,剩余的转录序列则形成ncRNA。根据核苷酸数量,ncRNA可分为短链ncRNA(<200 nt)和长链ncRNA(>200 nt),其中包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)。

不同类型的ncRNA具有各自独特的结构特征和生物合成途径^[4]。miRNA是长约22个核苷酸的短链内源性RNA,种类丰富且进化保守。成熟的miRNA可通过经典或非经典途径形成,随后被整合到RNA诱导沉默复合物中,从而被引导至靶向mRNA。lncRNA通常以与mRNA相似的方式由相应基因转录形成,少数具有独特性。而circRNA则是通过前体mRNA反向剪接形成的共价闭合环状结构的单链ncRNA,可分为外显子circRNA、内含子circRNA和外显子-内含子circRNA。

ncRNA通过多种作用模式参与基因表达调控^[5]。miRNA主要通过与靶向mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合,抑制翻译或促进mRNA降解,从而降低靶基因蛋白表达。单个miRNA能够调控多个靶基因,同样,单个靶基因也可以被多个miRNA所调控。因此,一个生理或病理现象通常是多个miRNA和靶基因累积效应的综合结果。lncRNA的作用模式多样化:可作为信号分子参与信号通路传导,如经典的竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)模型;可作为诱饵和分子阻断剂,与蛋白或mRNA结合抑制转录或翻译;可作为分子伴侣引导复合物到特定DNA或RNA序列;还可作为支架与多种蛋白或RNA结合,实现不同信号通路间的信息整合。circRNA同样具有多样化的功能机制,首先可通过与小分子核糖核蛋白或RNA聚合酶II结合来调节基因转录或可变剪接过程;其次circRNA能够与RNA结合蛋白互作从而影响这些蛋白的细胞定位。在ceRNA网络中, circRNA常作为miRNA的“海绵”,通过特异性结合miRNA来防止其与靶mRNA结合,间接调控基因表达。此外,研究发现部分circRNA还具有编码功能,可被核糖体识别并翻译成具有生物学功能的肽段。

2 ncRNA在缺血性脑卒中的调控机制

2.1 ncRNA调控细胞凋亡与自噬

2.1.1 ncRNA调控细胞内源性凋亡通路 在内源性凋亡通路中,B细胞淋巴瘤2蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族等抗凋亡基因对减轻缺血后神

经元损伤至关重要。研究表明,间充质干细胞分泌的miR-22,能够靶向抑制p53-Bcl-2调控轴,从而减轻缺血再灌注损伤导致的神经元凋亡^[6]。此外,miR-15家族通过与Bcl-2 mRNA的3'-UTR区域结合来抑制Bcl-2翻译,进而促进内皮细胞和神经元凋亡,而抑制miR-15表达则可提供神经保护作用^[7]。

lncRNA如lncRNA-FOXD3-AS1通过与miR-765结合,增加促凋亡蛋白Bcl-2样蛋白13的表达,促进神经元凋亡^[8]。lncR-SNHG15可通过肌分化因子1与其启动子区结合而被上调表达,随后SNHG15吸附miR-24-3p,从而促进细胞增殖和抑制细胞凋亡^[9]。lncR-SNHG1能够通过特异性结合Bcl-2启动子的P1区,正向调控Bcl-2表达,而下调SNHG1水平会加剧卒中导致的脑损伤^[10]。circRNA方面, circ-TLK1能够通过miR-335-3p/TIPARP通路加剧神经元损伤,而敲低circ-TLK1能够减少脑内促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(cysteine aspartic acid-specific protease 3, Caspase-3)的表达,同时增加抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤超大蛋白的表达,增加神经元数量并改善神经功能^[11]。

2.1.2 ncRNA调控细胞外源性凋亡通路 外源性凋亡通路中,局部炎症反应激活导致TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子显著升高,这些因子与细胞表面的死亡受体结合,如死亡受体Fas、肿瘤坏死因子受体1。研究发现,抑制miR-127-5p可通过靶向上调Fas凋亡抑制分子2的表达,改善细胞增殖能力,减少细胞凋亡率^[12]。此外,临床研究发现miR-146a在卒中后表达上调,通过靶向抑制F-box和亮氨酸丰富重复蛋白10(F-box and leucine rich repeat protein 10, FBXL10)促进神经元凋亡,而抑制miR-146a可上调FBXL10表达水平,减轻神经元损伤^[13]。此外,卒中后降低miR-124表达可促进信号转导和转录激活因子3表达,减少细胞凋亡^[14]。

lncRNA在神经细胞外源性凋亡中同样发挥重要作用。lncR-SNHG6通过经典的竞争性内源RNA网络机制,减少miR-181C-5p与Bcl-2相互作用介导蛋白(Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim)mRNA 3'-UTR的结合,并通过miR-181C-5p/Bim通路增强Caspase-3蛋白活性^[15]。lncR-SNHG14则通过miR-181c-5p/SOX6信号轴调控卒中后神经元细胞凋亡,敲低SNHG14可降低Caspase-3活性^[16]。lncR-OIP5-AS1在脑缺血再灌注中表达下调,上调OIP5-AS1可激活PI3K/Akt信号通路,抑制细胞凋亡^[17]。

circRNA如circ-016719和circ-0072309分别通过miR-29c/Rac-MAPK和miR-100/mTOR通路参与

调控凋亡过程^[18,19]。此外,研究发现,远隔缺血预适应通过上调 miR-21-5p、抑制靶分子 SPRY1 和 PDCD4 的表达减轻细胞凋亡^[20]。

2.1.3 ncRNA 调控细胞自噬过程 在自噬调控过程中,miR-100-5p 在脑缺血后表达下调而雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)表达上调,过表达 miR-100-5p 可通过结合 mTOR 激活自噬通路,增加自噬体数量^[21]。miR-26a-5p 是低氧诱导的骨髓间充质干细胞来源外泌体中的关键 miRNA,可激活禁止蛋白 2 介导的线粒体自噬^[22]。miR-202-5p 通过靶向真核生物翻译起始因子 4E 上调 Akt/GSK-3 β 信号通路促细胞自噬^[23]。

研究发现, lncR-NONRATT029757.2 在缺血后表达明显升高,沉默该 lncRNA 可抑制微管相关蛋白轻链 3-II 和 Beclin1 的表达,降低细胞自噬水平^[24]。此外, lncR-MALAT1 在缺血后表达显著上调,已被证实不仅能直接结合促凋亡蛋白 Bim 的 mRNA,抑制血管内皮细胞凋亡,还参与多种自噬调控通路^[25]。

环状 RNA 在自噬调控中同样发挥重要作用。研究发现 circ-4736 通过竞争性吸附 miR-206,解除对 Seipin 的抑制作用,促进 Seipin 介导的线粒体自噬^[26]。此外, circ-HECTD1 通过 miR-100/TCDD 诱导聚合酶途径调控星形胶质细胞中自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 β 的表达,从而激活星形胶质细胞,加剧缺血损伤^[27]。而星形胶质细胞的 circ-SHOC2 可通过 miR-7670-3p/SIRT1 通路调节神经元中 Beclin1、Bax 和 Bcl-2 的表达,减轻神经元损伤^[28],这提示 circRNA 可能在自噬与凋亡的交叉调控中具有重要意义。

2.2 ncRNA 调控炎症反应

2.2.1 ncRNA 调控炎症因子 ncRNA 可通过直接调控炎症因子表达发挥作用。研究发现 miR-181 过表达可上调星形胶质细胞中抗炎症因子 IL-10 的表达,进一步发挥抗炎作用^[29]。在 circRNA 方面,由狂犬病毒糖蛋白修饰的外泌体过表达 circ-SCMH1 可减少梗死区 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子的表达,有效缓解中枢炎症反应^[30]。

此外, ncRNA 参与调控黏附分子在免疫细胞迁移、活化和应答中也具有关键功能。研究表明, miR-126-3p/miR-5p 在血管内皮细胞中过表达可抑制血管细胞黏附分子-1 和 E-选择素的表达^[31]。而过表达 LINC02649 可抑制细胞黏附因子细胞间黏附分子 4 表达和白细胞-内皮细胞黏附,抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达,并促进抗炎症因子转化生长因子- β 表达^[32]。同样, lncR-MALAT1 通过抑制 E-选择素表达,抑制炎症反应,减少梗死体积^[25]。

2.2.2 ncRNA 调控免疫细胞 ncRNA 在调控免疫细胞活化与极化方面发挥重要作用。首先,多种 ncRNA 调控小胶质细胞活化和极化。研究发现,在体外小胶质细胞缺氧-糖剥夺模型中,牛磺酸上调基因 1 通过靶向 miR-145a-5p 抑制小胶质细胞从促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型转化^[33]。在 lncRNA 方面, lncR-Neat1 在缺血后异常上调,促进小胶质细胞活化和炎症反应,敲低 Neat1 可抑制小胶质细胞促炎因子释放^[34]。而 circ-SCMH1 则能抑制小胶质细胞活化,缓解中枢炎症反应^[30]。

ncRNA 还参与星形胶质细胞活化调控。miR-181 过表达能够影响星形胶质细胞中抗炎症因子表达^[29]。而敲低 circ-CDC14A 能够抑制缺血半暗带中星形胶质细胞的活化,显著减轻脑损伤^[35]。此外, ncRNA 在免疫细胞浸润调控方面同样发挥作用。circ-SCMH1 可抑制外周淋巴细胞、B 细胞和单核巨噬细胞向中枢系统的浸润^[30]。敲低 circ-CDC14A 则可增加 N2 型中性粒细胞浸润脑组织^[35],从不同方面调控免疫细胞浸润过程。

2.2.3 ncRNA 调控 NF- κ B 信号通路 ncRNA 通过调控炎症信号通路在神经炎症中发挥关键作用,特别是在核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路调控方面。NF- κ B 通路作为炎症反应的经典途径,是多种 ncRNA 的调控靶点。研究表明, miR-21 能够抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路,调节脑缺血后促炎因子与抗炎因子的平衡^[36]。miR-194-5p 能够通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6,减少神经炎症反应^[37]。miR-22 可抑制 NF- κ B 通路中辅助激活因子的活性^[6]。

在 lncRNA 方面,在星形胶质细胞中, lncR-NKILA 与 NF- κ B 的相互作用同样可降低 NF- κ B 通路活性^[38]。在神经元中, lncR-CAMK2D 相关转录物 1 通过调控钙调素依赖性蛋白激酶影响 NF- κ B 通路蛋白的表达,进而调节神经元活性^[39]。在 circRNA 方面,近期研究表明, circ-HECTD1 与 miR-133b 的结合可竞争性降低 miR-133b 与肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor associated factor 3, TRAF3) 3'-UTR 区域的结合,进而增加 TRAF3 的表达,最终激活 NF- κ B 信号通路,导致神经炎症损伤加剧^[40]。

2.3 ncRNA 调控血脑屏障

2.3.1 ncRNA 调控紧密连接蛋白 BBB 的结构完整性主要依赖于内皮细胞间的紧密连接蛋白,多种 ncRNA 通过直接或间接方式调控这些蛋白的表达。研究发现, miR-148a-3p 可增加 BBB 相关蛋白 VE-cadherin、zonula occludens-1、claudin-5 水平,降低 BBB 渗透性^[41]。在 lncRNA 方面, lncR-NILR 可上调

claudin-5 和 occludin 表达,改善 BBB 通透性,从而保护神经^[42]。而 circRNA 研究表明,circ-HECTD1 能够增加血管内皮细胞中紧密连接蛋白的表达^[43],circ-FoxO3 也可增加 BBB 连接蛋白的表达,共同参与维持 BBB 的结构稳定性^[44]。

2.3.2 ncRNA 调控水通道蛋白 水通道蛋白(aquaporins, AQP),特别是 AQP4 在调控 BBB 功能中发挥重要作用。AQP4 作为脑内最丰富的水通道蛋白,在星形胶质细胞足突中的表达对维持 BBB 的形态和功能至关重要。在缺氧-糖剥夺模型中,星形胶质细胞中的 miR-145 被证实可直接靶向 AQP4 mRNA 的 3'-UTR,降低 AQP4 蛋白的表达^[45]。在 lncRNA 方面, MALAT1 通过 miR-145/AQP4 通路增加星形胶质细胞中水通道蛋白 AQP4 的表达,增加 BBB 通透性,加剧缺血损伤^[46]。这些研究表明,不同类型的 ncRNA 协同调控 AQP4 表达,参与 BBB 水平衡和通透性的调节。

2.3.3 ncRNA 调控内皮细胞转化 缺血诱导的脑内炎症介质可导致血管内皮细胞基因表达的改变,引起内皮-间质转化,造成 BBB 的结构和功能紊乱,而 circRNA 在这一过程中发挥重要调控作用。研究发现,circ-HECTD1 不仅增加血管内皮细胞中紧密连接蛋白的表达,还能减少间质细胞中胶原 I 和胶原 III 的表达,从而抑制内皮-间质转化,维持 BBB 的完整性^[43]。另一项研究表明,circ-FoxO3 通过激活血管内皮细胞的自噬减轻缺血诱导的 BBB 损伤,增加 BBB 脂质转运蛋白主要促进超家族域含 2A 的表达^[44]。在血管修复方面,研究发现内皮细胞中的 circ-SCMH1 通过肥胖相关蛋白调节的 N6-甲基腺苷甲基化促进卒中后血管修复^[47]。

2.4 ncRNA 调控神经再生

2.4.1 ncRNA 促进神经元修复及突触重建 ncRNA 通过调控神经元存活、轴突生长和突触重建,在神经元内在修复过程中发挥重要作用。在大鼠缺血性脑卒中模型中,间充质干细胞释放的富含 miR-133b 的外泌体显著促进了神经功能恢复,其作用机制主要涉及下调 RhoA 表达以及调节神经轴突生长^[48]。此外, lncR-MEG3 能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路和 miR-21/PDCD4 调控途径影响神经元凋亡和再生过程^[49]。研究表明,神经元分泌的含 miR-132 的外泌体能有效调控神经元间通讯,促进功能连接的恢复^[50]。此外,在突触形成与功能连接方面, lncR-MALAT1 通过调控突触相关蛋白的表达,参与神经元突触形成和功能连接的建立,促进神经可塑性^[25]。

2.4.2 ncRNA 调控神经微环境重塑 神经微环境的重塑对神经再生至关重要,包括神经免疫调节和神经血管单元重建两个关键方面。在神经免疫调节中, lncR-SNHG15 能调控单核细胞/巨噬细胞向 M2 型极化,从而促进神经修复微环境的形成^[51]。M2 型小胶质细胞来源的外泌体通过传递 miR-124,能够促进神经元生存并改善神经功能恢复^[52]。在神经血管单元重建过程中, miR-132 调控脑血管完整性,促进缺血区神经血管单元的重建^[50]。而 lncR-XIST 的敲低虽然可通过靶向 miR-92a 调控促血管生成和抗炎因子的表达,但会损害缺血后的血管新生并加剧脑血管损伤,表明某些 lncRNA 对神经血管单元功能恢复具有重要意义^[53]。

3 ncRNA 作为生物标志物的潜力

3.1 缺血性脑卒中中预测生物标志物

ncRNA 在缺血性脑卒中中的预测中展现出重要价值。系统性研究表明高血压、糖尿病、高脂血症和动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要风险因素^[1],而 ncRNA 在这些风险因素相关的病理过程中发挥着重要的调控作用。在代谢性疾病相关标志物方面,研究发现 miR-223-3p 在糖尿病患者血浆中表达降低,细胞内 miR-223-3p 通过调节葡萄糖和脂质代谢参与糖尿病的病理过程^[54]。

颈动脉斑块破裂是缺血性脑卒中病因的重要组成部分,研究者对斑块稳定性相关的 ncRNA 进行了深入探索。研究发现,不稳定易碎斑块患者血清外泌体中 circ-0006896 表达水平显著升高,且与 LDL-C 水平呈正相关。通过进一步的分子机制研究,揭示了内皮细胞中 circ-0006896/miR-1264/DNA 甲基转移酶 1 调控网络在维持斑块稳定性方面发挥关键作用^[55]。

3.2 缺血性脑卒中中诊断生物标志物

ncRNA 在缺血性脑卒中诊断中展现出独特优势,多项研究证实,特定 ncRNA 在患者外周血中呈现特征性表达模式,可作为缺血性脑卒中的潜在生物标志物。临床研究发现缺血性脑卒中患者血浆中成功鉴定出 32 个差异表达的 miRNA^[56]。此外,在患者外周血单核细胞中有 4 个上调和 4 个下调的 circRNA,可作为潜在的诊断标志物^[57]。

在诊断价值评估方面,多种 ncRNA 展现出显著的临床应用潜力。研究表明,3 种稳定表达的 lncRNA (linc-DHFRL1-4、SNHG15 和 linc-FAM98A-3) 组成的诊断模型,其效能优于传统的脑源性神经营养因子和神经元特异性烯醇化酶^[58]。同样,3 个稳定上调的 miRNA (miR-125a-5p、miR-125b-5p 和 miR-143-3p) 构成的诊断组合,其预测缺血性脑卒中的敏

感性甚至超过了计算机断层扫描技术^[56]。

3.3 缺血性脑卒中预后生物标志物

在预测卒中功能预后及疾病转归方面,miR-128 在外周淋巴细胞中的表达水平与梗死面积和不良预后呈正相关,表明其可作为评估疾病严重程度的指标^[59]。同样,外周血单核细胞中 circ-HECTD1 的表达水平与缺血性脑卒中患者的 NIHSS 评分呈正相关,直接反映了神经功能损伤程度^[60]。

4 总结与展望

本文系统阐述了 ncRNA 在缺血性脑卒中中的表达特征与功能机制,涵盖了 miRNA、lncRNA 以及 circRNA 在脑缺血损伤过程中的多层次调控作用,ncRNA 调控网络汇总见图 1。随着高通量测序技术

的发展,越来越多的差异表达 ncRNA 在临床样本和实验模型中被鉴定。这些 ncRNA 通过精细调控细胞凋亡与自噬、神经炎症反应和 BBB 完整性等关键病理过程,在缺血性脑损伤的发生发展中扮演重要角色。基于 ncRNA 调控机制的深入理解,现代医学和中医药领域均展现出治疗潜力:现代医学通过 ncRNA 拟似物或抑制剂的直接干预,以及基于纳米载体的精准递送系统开发新型治疗策略;而传统中医药活性成分如丹参酮、银杏叶提取物等也被发现能够通过调控特定 ncRNA 表达发挥神经保护作用,为中西医结合治疗提供了分子基础。同时,外周循环中 ncRNA 特异性表达模式的变化为疾病诊断和预后提供了新的分子标志物。

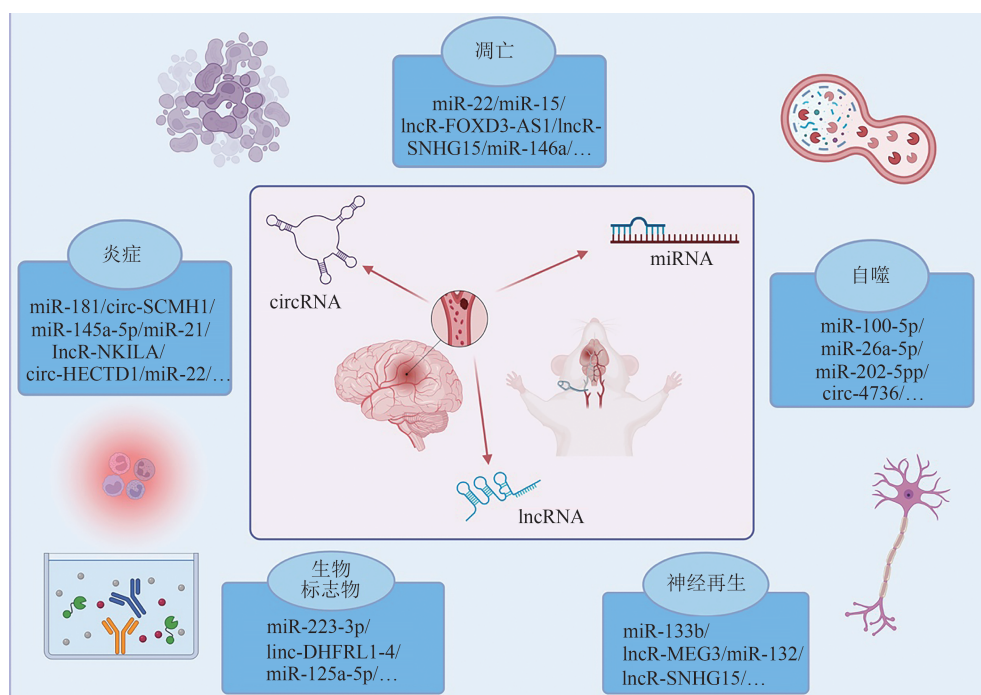


图1 ncRNA 调控网络图

然而,ncRNA 在缺血性脑卒中研究领域仍面临多项挑战和争议问题。首先,当前研究主要集中在单一 ncRNA 的功能解析,缺乏对 ncRNA 之间相互调控网络及其在疾病不同阶段动态变化的系统性认识。具体而言,不同 ncRNA 类型间的调控优先级、相互作用的互斥或协同关系,以及 ncRNA 网络在缺血性脑卒中急性期、亚急性期和恢复期的动态调控模式均缺乏深入研究。其次,现有研究中存在着一些矛盾的结果。例如研究显示 MALAT1 通过调控突触相关蛋白和炎症反应发挥神经血管保护作用,维护 BBB 完整性^[25];而另一项研究发现 MALAT1 通过 miR-145/AQP4 通路增加星形胶质细胞中 AQP4 的

表达^[46],增加 BBB 通透性,加剧缺血损伤。该结果提示了 ncRNA 可能存在多重效应或不同实验的异质性,包括实验模型选择、观察时间窗、目标细胞类型以及疾病阶段等因素的影响,其具体的分子机制和调控规律仍需进一步深入解析。此外,目前临床 ncRNA 研究主要局限于生物标志物层面,且多基于小样本队列,缺乏大规模多中心前瞻性研究,难以充分评估其临床价值。更重要的是,针对关键临床影响因素的 ncRNA 研究严重不足,如性别和年龄虽是影响缺血性脑卒中发生率、严重程度和预后的重要因素,但相关的 ncRNA 差异性表达研究仍然稀少,限制了对 ncRNA 调控机制的深入理解。

针对这些挑战,未来研究方向应包括:(1)构建系统性ncRNA调控网络:整合单细胞测序和空间转录组学技术,解析ncRNA在不同细胞类型和疾病阶段的表达动态,阐明ncRNA间的相互作用机制,建立多层次时空调控模型;(2)深入解析ncRNA功能的异质性:通过标准化实验条件和多中心验证研究,系统分析实验模型、时间窗、细胞类型等因素对ncRNA功能的影响,明确其多重效应的分子机制;(3)推进临床转化研究:开展大样本前瞻性队列研究,结合关键临床影响因素建立ncRNA标志物预测模型,并创新基于纳米载体的递送技术,在大型动物模型中验证治疗的安全性和有效性。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张硕负责撰写论文;崔杨、周新宇负责修改论文;曹宇负责文献收集;孙忠人、尹洪娜负责论文设计、指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 55(12): 973-1003.
- [2] Tu WJ, Wang LD, Yan F, et al. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 33.
- [3] Venkat P, Cui C, Chopp M, et al. miR-126 mediates brain endothelial cell exosome treatment-induced neurorestorative effects after stroke in type 2 diabetes mellitus mice[J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2865-2874.
- [4] Monziani A, Ulitsky I. Noncoding snoRNA host genes are a distinct subclass of long noncoding RNAs [J]. *Trends Genet*, 2023, 39(12): 908-923.
- [5] Nappi F. Non-coding RNA-targeted therapy: A state-of-the-art review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3630.
- [6] Yu H, Wu M, Zhao P, et al. Neuroprotective effects of viral overexpression of microRNA-22 in rat and cell models of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(2): 233-241.
- [7] Yin KJ, Deng Z, Huang H, et al. miR-497 regulates neuronal death in mouse brain after transient focal cerebral ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(1): 17-26.
- [8] Lu Y, Han Y, He J, et al. LncRNA FOXD3-AS1 knockdown protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via miR-765/BCL2L13 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110778.
- [9] 冀方超, 张晨昕, 任占军, 等. Myod1通过调节lncRNA SNHG15和miR-24-3p对氧糖剥夺SH-SY5Y细胞增殖及凋亡的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(4): 989-999.
- [10] 易 瑶. 长链非编码RNA Snhg1靶向Bel-2减轻缺血性卒中神经元凋亡的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2022.
- [11] Wu F, Han B, Wu S, et al. Circular RNA *TLK1* aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7369-7393.
- [12] 胡 腾. miRNA-127-5p通过抑制FAIM2调节缺血性脑卒中再灌注损伤后细胞凋亡的机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2024.
- [13] 李胜华. 脑梗死患者外周血miR-146a的表达及其对抗凋亡基因FBXL10的靶向调控[D]. 广西:广西医科大学, 2016.
- [14] 王仕平. miRNA-124/STAT3信号通路减轻大鼠脑出血后神经细胞凋亡的机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2017.
- [15] Zhang XA, Liu Z, Shu Q, et al. LncRNA SNHG6 functions as a CeRNA to regulate neuronal cell apoptosis by modulating miR-181c-5p/BIM signalling in ischaemic stroke[J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2019, 23(9): 6120-6130.
- [16] 钱旭东, 李国芸, 卜 一, 等. lncRNA SNHG14通过miR-181c-5p/SOX6信号轴调控缺血性脑卒中神经元细胞凋亡[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 41-48.
- [17] 林清江, 魏 冠, 杨锦锋, 等. lncRNA OIP5-AS1在脑缺血再灌注大鼠模型中的表达及对缺氧缺糖复供诱导的细胞凋亡的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(4): 454-460.
- [18] Tang C, Ou J, Kou L, et al. Circ_016719 plays a critical role in neuron cell apoptosis induced by I/R via targeting miR-29c/Map2k6 [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 49: 101478.
- [19] ZHAO Y, LI J, LI J, et al. The decreased circular RNA hsa_circ_0072309 promotes cell apoptosis of ischemic stroke by sponging miR-100 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4420-4429.
- [20] 高丹丹, 朱昆源, 闭士俊, 等. 远隔缺血预适应通过上调miR-21-5p减轻脑缺血模型大鼠细胞凋亡[J]. *神经解剖学杂志*, 2023, 39(04): 427-432.
- [21] 曹晓芸. 脑缺血后mTOR介导自噬通路的作用及miRNA调控机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2024.
- [22] 陈 慧. 低氧诱导BMSCs外泌体通过激活PHB2介导的线粒体自噬改善脑缺血再灌注的机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2024.
- [23] Li B, Huang Z, Meng J, et al. miR-202-5p attenuates neurological deficits and neuronal injury in MCAO model rats and OGD-induced injury in Neuro-2a cells by targeting eIF4E-mediated induction of autophagy and inhibition of Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 51: 101497.
- [24] 任晓鹏. 长链非编码RNA NONRATT029757.2通过调控神经元自噬参与脑缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2023.
- [25] Zhang X, Tang X, Liu K, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(7): 1797-1806.
- [26] 任真奎. LncRNA LOC103692885/miR-187-3p/Seipin轴调控内质网应激、自噬在脑缺血再灌注损伤中的分子机制研究[D]. 贵州:贵州医科大学, 2021.
- [27] Han B, Zhang Y, Zhang Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: Implications for cerebral ischemic stroke [J]. *Autophagy*, 2018, 14(7): 1164-1184.
- [28] Chen W, Wang H, Zhu Z, et al. Exosome-shuttled circSHOC2 from IPASs regulates neuronal autophagy and ameliorates ischemic brain injury via the miR-7670-3p/SIRT1 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 657-672.
- [29] Hutchison ER, Kawamoto EM, Taub DD, et al. Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes[J]. *Glia*, 2013, 61(7): 1018-1028.

- [30] Yang L, Han B, Zhang Z, et al. Extracellular vesicle-mediated delivery of circular RNA SCMH1 promotes functional recovery in rodent and nonhuman primate ischemic stroke models[J]. *Circulation*, 2020, 142(6): 556-574.
- [31] Pan J, Qu M, Li Y, et al. microRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2) : 619-627.
- [32] 王远丽. LINC02649抑制ICAM4表达影响白细胞黏附在缺血性脑卒中炎症反应中的作用研究[D]. 郑州:郑州大学, 2021.
- [33] Wang H, Liao S, Li H, et al. Long non-coding RNA TUG1 sponges mir-145a-5p to regulate microglial polarization after oxygen-glucose deprivation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 215.
- [34] 金 法. 全转录组分析鉴定长非编码RNA-Neat1在小鼠缺血性脑卒中的炎症作用[D]. 广州:南方医科大学, 2021.
- [35] Zuo L, Xie J, Liu Y, et al. Down-regulation of circular RNA CDC14A peripherally ameliorates brain injury in acute phase of ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 283.
- [36] 刘高雯, 段 颖. 急性缺血性脑卒中小鼠模型脑组织中miR-21表达对炎症反应和细胞凋亡的影响及相关机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(03): 86-91+6.
- [37] 王 霞, 李 美, 王 冰, 等. miRNA-194-5p通过减少神经炎症降低脑卒中风险[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(03): 679-683.
- [38] Gao W, Ning Y, Peng Y, et al. LncRNA NKILA relieves astrocyte inflammation and neuronal oxidative stress after cerebral ischemia/reperfusion by inhibiting the NF- κ B pathway[J]. *Mol Immunol*, 2021, 139: 32-41.
- [39] Xu Q, Deng F, Xing Z, et al. Long non-coding RNA C2dat1 regulates CaMKII δ expression to promote neuronal survival through the NF- κ B signaling pathway following cerebral ischemia [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3): e2173.
- [40] Dai Q, Ma Y, Xu Z, et al. Downregulation of circular RNA HECTD1 induces neuroprotection against ischemic stroke through the microRNA-133b/TRAF3 pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118626.
- [41] 黄文辉. 甲基乙二醛促进脑缺血后血脑屏障破坏的miRNA表达谱变化及功能研究[D]. 广州:暨南大学, 2020.
- [42] 胡 云, 周礼鑫, 童 理, 等. 长链非编码RNA-N1LR在脑缺血再灌注血脑屏障损伤的作用机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(02): 217-20.
- [43] Bai Y, Zhang Y, Han B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood - brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(1): 32-50.
- [44] Yang Z, Huang C, Wen X, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1275-1287.
- [45] Zheng L, Cheng W, Wang X, et al. Overexpression of microRNA-145 ameliorates astrocyte injury by targeting aquaporin 4 in cerebral ischemic stroke[J]. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 9530951.
- [46] Wang H, Zheng X, Jin J, et al. LncRNA MALAT1 silencing protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through miR-145 to regulate AQP4[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 40.
- [47] Li B, Xi W, Bai Y, et al. FTO-dependent m6A modification of Plpp3 in circSCMH1-regulated vascular repair and functional recovery following stroke[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 489.
- [48] Xin H, Li Y, Liu Z, et al. miR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles [J]. *Stem Cells*, 2013, 31 (12) : 2737-2746.
- [49] Yan H, Rao J, Yuan J, et al. Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate ischemic neuronal death by targeting miR-21/PDCD4 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3211.
- [50] Xu B, Zhang Y, Du XF, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity [J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 882-897.
- [51] Sun H, Li S, Xu Z, et al. SNHG15 is a negative regulator of inflammation by mediating TRAF2 ubiquitination in stroke-induced immunosuppression[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 1.
- [52] Song Y, Li Z, He T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124[J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2910-2923.
- [53] Wang C, Dong J, Sun J, et al. Silencing of lncRNA XIST impairs angiogenesis and exacerbates cerebral vascular injury after ischemic stroke[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 148-160.
- [54] Sánchez-Ceinos J, Rangel-Zuñiga OA, Clemente-Postigo M, et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1035-1052.
- [55] Wen Y, Chun Y, Lian Z, et al. circRNA-0006896-miR1264-DNMT1 axis plays an important role in carotid plaque destabilization by regulating the behavior of endothelial cells in atherosclerosis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 311.
- [56] Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 121(8): 970-980.
- [57] Dong Z, Deng L, Peng Q, et al. CircRNA expression profiles and function prediction in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute ischemic stroke[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2609-2618.
- [58] Deng QW, Li S, Wang H, et al. Differential long noncoding RNA expressions in peripheral blood mononuclear cells for detection of acute ischemic stroke[J]. *Clin Sci*, 2018, 132(14): 1597-1614.
- [59] Liu P, Han Z, Ma Q, et al. Upregulation of microRNA-128 in the peripheral blood of acute ischemic stroke patients is correlated with stroke severity partially through inhibition of neuronal cell cycle re-entry[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(7): 839-850.
- [60] Peng X, Jing P, Chen J, et al. The role of circular RNA HECTD1 expression in disease risk, disease severity, inflammation, and recurrence of acute ischemic stroke[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 (7): e22954.

引证本文:张 硕,崔 杨,孙忠人,等. 非编码RNA在缺血性脑卒中的表达与调控研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(1): 85-91.