



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.023

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.023>

· 继续教育园地 ·

微小 RNA-155 对中枢神经系统炎症疾病的影响及其机制的研究进展

柯芳子 方成志 张丙宏

[摘要] 微小 RNA(miRNAs, miR) 是一类调控基因转录后水平的非编码单链 RNA 分子, 参与不同的生理过程, 包括细胞增殖、分化及凋亡等。MiR-155 作为 miRNAs 家族中的重要成员之一, 作用广泛, 与各类炎症反应均密切相关。大量实验结果和临床数据揭示了 miR-155 功能的多样性及在中枢神经系统炎症疾病发生和发展中的作用机制。本文就 miR-155 在常见的几种中枢神经系统炎症疾病中的潜在作用和参与调控的靶点进行综述。

[关键词] 微小 RNA-155; 中枢神经系统炎症疾病; 综述

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A

神经炎症是一把双刃剑, 通过各种免疫细胞(如小胶质细胞、星形胶质细胞等)释放炎症介质(如细胞因子、活性氧代谢产物等), 对内源性或外源性致病因子产生复杂的先天性免疫或适应性免疫应答。目前, 大量文献表明神经炎症是许多脑部疾病的关键致病因素之一, 包括阿尔兹海默症、帕金森病、癫痫、脑卒中等。在正常情况下, 神经炎症作为机体抵抗刺激的一种防御反应, 有助于维持中枢神经系统的稳态。然而, 持续性的炎症过程对机体有害, 会诱导神经元变性死亡并加重脑组织破坏。MiRNAs 参与调节各类生理过程, 如细胞增殖分化、细胞凋亡和代谢等^[1], 其中, 对神经炎症的调控作用日益凸显。MiR-155 作为一种与炎症反应密切相关的 miRNA, 通常在神经系统疾病中的表达上调, 并通过复杂的机制造成机体严重损害。因此, 本文对 miR-155 在各神经系统疾病中的潜在作用及参与调控的靶点和分子进行综述。

一、MiRNA

MiRNAs 是一类非编码的单链 RNA 分子, 在进化上高度保守, 几乎存在各类多细胞生物中, 包括植物、节肢动物和脊柱动物等, 并在基因转录后水平调控中发挥关键作用。所有 miRNA 的合成均需经过连续且复杂的加工步骤, 涉及大量的酶和不同的反应场所。在结构上, miRNA 通常含有 19~24 个核苷酸, 由基因组 DNA 转录而成。首先, 在细胞核内, 通过 RNA 聚合酶合成较长的初级 miRNA (pri-miRNA)。这些 pri-miRNA 包含数千个碱基对, 内部存在茎环结构, 该结构进一步经核糖核酸酶 III (RNase III) Drosha 及其辅因子 DGCR8 切割, 得到前体 miRNA (pre-miRNA), 再由核输出蛋白 5 (exportin-5) 转运出核。最后, 在细胞质中, 由 Dicer 酶将 pre-miRNA 切割成为成熟 miRNA, 随

即整合到 RNA 沉默复合体(RISC)上, 参与基因表达的调控。绝大多数 miRNA 与靶标 mRNA 的 3' 端非翻译区(3' UTR)结合, 通过引起 mRNA 降解, 抑制 mRNA 的翻译或沉默靶标启动子的转录, 调节蛋白表达水平, 进而对细胞增殖、分化、发育、凋亡等生命过程的调节发挥关键作用。单个 miRNA 能调节多个基因表达, 同时, 单个基因表达也可被多个 miRNA 调节, 发挥不同生理功能^[2]。有学者指出, 在血液、组织液及排泄物中均可检测到 miRNA, 且在血浆中, 其受到内源性核糖核酸酶保护, 性质稳定, 可在室温下存放 24 h 不降解, 还能在 -20 °C 中存放 7 天。此外, miRNA 还具备特异性及敏感性, 会随着疾病进展或缓解而改变^[3]。随着研究的深入和定量技术的成熟, miRNA 逐步成为判断某些疾病的生物标志物, 如心血管疾病、恶性肿瘤和炎症等^[4-5]。其中, 在中枢神经系统中 miRNA 也起到至关重要的作用, 其失调可能会破坏血脑屏障(BBB), 诱导氧化应激, 加重炎症反应等, 导致各类中枢神经系统炎症疾病。如在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中, miR-210 通过靶向沉默信息调节因子(SIRT1)诱导小胶质细胞活化, 从而增加核转录因子(NF)- κ B 信号通路活性。抑制 miR-210 的表达水平, 能有效改善 HIE 引起的脑损伤^[5]。Wu 等^[6]通过构建创伤性脑损伤(TBI)大鼠模型发现, miR-9-5p 主要通过抑制 Ptch-1 和 NF- κ B/基质金属蛋白酶 9(MMP-9)通路减少细胞凋亡、减轻神经炎症反应并缓解 BBB 损伤, 进而有助于神经功能的恢复。

二、MiR-155

MiR-155 由 B 细胞整合簇(BIC)基因编码所得, 产生 miR-155-5p 和 miR-155-3p 两种表现形式, 主要在胸腺和脾脏中表达。MiR-155 是一种多功能 miRNA, 参与各种生理过程, 如造血细胞和免疫细胞的生长分化、炎症反应等。MiR-155 对维持机体免疫功能有重要意义, 可影响 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞向辅助性 T 淋巴细胞(Th)1、Th2、Th17 进行分化、调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)的发育及抗体产生^[7]。Hong 等^[8]发现 miR-155-5p 通过丝裂原活化蛋白激酶(AMPK)信号通路抑制间充质干细胞

基金项目:湖北省重点研发计划项目(2020BCB009);湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M184)

作者单位:430060 武汉, 武汉大学人民医院新生儿科

通讯作者:张丙宏, E-mail: zbhong6288@163.com

(MSCs)中的线粒体裂变并增加线粒体融合,从而抑制钙结合蛋白 39 (Cab39)表达导致细胞衰老,加重心肌梗死(MI)程度。MiR-155-5p 与 SOX1 的 3' UTR 结合后抑制了后者表达,进一步激活 MAPK 信号通路(RAF/MEK/ERK)并促进胆管癌的疾病进展^[9]。最新研究表明,miR-155 还能作为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病情严重程度的良好预测因子,轻度 COVID-19 患者 miR-155 表达水平是正常人的 2.5 倍,而重度 COVID-19 患者 miR-155 表达水平比正常人少 5 倍,揭示 miR-155 在 COVID-19 的发病进程中具有重要的生理功能^[10]。2005 年,有学者研究发现 miR-155 在 B 细胞淋巴瘤患者中表达水平显著升高,提出了 miR-155 参与炎症反应的观点^[11]。

随着研究的深入,miR-155 在炎症反应中的作用日益凸显,对多种炎症介质的刺激均高度敏感。Toll 样受体(TLR)识别细菌和病毒后激活细胞内信号级联反应,导致炎症反应或抗炎物质释放。其中,TLR 受体(TLR2、TLR4、TLR5)识别细菌成分和 TLR3、TLR7、TLR9 受体识别病毒核酸后均可诱导 miR-155 表达。此外,炎症因子通过肿瘤坏死因子(TNF)- α 自分泌/旁分泌的形式也能够激活 miR-155 的表达。MiR-155 在神经炎症中也起着重要作用,与神经系统疾病之间密切相关。Korotkov 等^[12]研究发现,miR-155 通过活化星形胶质细胞促进神经炎症反应,参与创伤后脑损伤(TBI)后的继发性脑损伤。MiR-155 会增加促炎性因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等)的表达从而损害中枢神经系统,并抑制紧密连接蛋白和衔接蛋白(如 claudin-1 和 syntenin-1 等)水平,进而改变 BBB 的通透性,引起神经损伤。

为了解 miR-155 的分子机制,大量学者开始探究其靶点及影响的通路。通常在数据库中根据 miR-155 序列搜索相对应的靶点序列,再将合成的 miRNA 模拟物转染到细胞中,验证作用于预期靶蛋白后所起到的效果。细胞因子信号传导 1(SOCS-1)是 miR-155 的重要靶点之一,是一种炎症抑制蛋白。SOCS-1 通过降低细胞核内的 p65 稳定性来限制 NF- κ B 信号传导,起到控制炎症的效果。MiR-155 可抑制 SOCS-1 并促进 IL-1 β 、TNF- α 和一氧化氮(NO)的表达水平^[13]。肌醇磷酸酶(SHIP1)同样作为 miR-155 的潜在靶点,在调节 NF- κ B 通路中起到重要作用。在自然杀伤(NK)细胞中,miR-155 还能够抑制 SHIP1 并增加干扰素(IFN)- γ 的表达水平,促进机体的炎症反应^[14]。随着研究深入,我们发现当 miR-155 调控不同靶点时,会起到截然不同的作用。MiR-155 不仅能促进炎症反应,还能抑制炎症反应。骨髓分化蛋白 88(MyD88)是 TLR 信号传导通路中重要的接头蛋白,负责启动下游信号的传导,进一步激活 NF- κ B 途径,诱导炎症因子表达。相关研究显示,在氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的巨噬细胞炎症反应中,miR-155 充当了负反馈调节剂,通过 miR-155/MyD88 途径抑制了 oxLDL 诱导的脂质摄取,减少了 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等多种细胞因子释放,还降低了 NF- κ B 的转录活性^[15]。

综上所述,miR-155 功能的多样性为疾病治疗奠定了理论基础,在中枢神经系统炎症疾病中的作用同样不容小觑。

三、MiR-155 参与的部分中枢神经系统炎症疾病

1. 脑卒中:脑卒中是我国重要的死亡原因之一,是由脑部血管阻塞或破裂导致脑部供血不足引起的脑损伤。主要致病

因素包括高血压、动脉粥样硬化、吸烟和肥胖等。MiR-155 对高血压和动脉粥样硬化这两种关键致病因素均有影响,且数据显示 miR-155 在脑卒中患者血液中上调近 2 倍,对脑卒中也有直接调控作用^[16]。在早期发生炎症部位,巨噬细胞会表现出经典型极化(M1)并分泌 TNF- α 、IL-12 等炎症因子来促进炎症的发生发展,miR-155 可促进缺血性卒中的小胶质细胞向 M1 转化并诱导炎症发生^[17]。MiR-155 通过结合 MafB 的 3' UTR 区并通过抑制 MafB,增加细胞凋亡能力及促进炎症介质(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶(COX-2)表达。因此,敲低 miR-155 可有效防止脑缺血再灌注损伤^[18]。Caballero 等^[19]研究发现 miR-155 通过调节靶蛋白 Rheb 的表达破坏梗死区域微血管的完整性,增加神经元损伤,注射 miR-155 抑制剂后梗死区域微血管系统改善,梗死面积显著减小,大脑功能明显恢复。同时 miR-155 还可诱导氧化应激反应,促进 8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平升高,加重脑水肿,造成神经功能障碍^[20]。

2. 阿尔茨海默病(AD):AD 是一种起病隐匿的进行性神经退行性疾病,具有个体差异,常表现为认知功能减退和精神状态异常。AD 危险因素包括家族遗传、免疫系统疾病及严重头部外伤等。AD 会引起淀粉样前体蛋白(APP)裂解和 APP 片段淀粉样蛋白 β (A β)产生及高磷酸化的 tau 蛋白聚集结合,导致突触缺失和神经变性^[21]。MiR-155 作为主要的炎症调节剂,与 AD 这类退行性疾病密切相关。TNF 相关凋亡诱导配体(TNFSF10)是 TNF 超家族的促凋亡细胞因子,也是 A β 神经毒性的介质。相关研究表明,miR-155 可调节 TNFSF10,因此阻断 miR-155/TNFSF10 通路可减弱神经毒性,抑制免疫炎症反应,改善学习记忆能力^[22]。MiR-155 还能通过靶向 SKP2,进而激活 IKK β ,增加海马区 A β 的沉积,加重认知障碍并抑制神经元再生^[23]。此外,miR-155 能通过上调炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和凋亡因子 caspase-3 水平,导致认知功能障碍,同时可下调 annexin-2 和 claudin-1 等紧密连接蛋白及 DOCK-1 和 syntenin-1 等黏附成分水平,从而破坏 BBB,增加其通透性^[24]。

3. 帕金森病(PD):PD 作为一种常见的神经退行性疾病,常引起患者运动障碍,临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍。其突出病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元进行性缺失,残留的神经元胞质中出现嗜酸性包涵体,即路易小体。临床研究显示 miR-155 在 PD 患者中表达水平升高,且与疾病相关程度高,会随症状改善其表达水平逐步下降^[25]。已知 α -突触核蛋白(α -syn)是 PD 重要标志物, α -syn 过表达可引起 miR-155 上调,诱导神经炎症。Thome 等^[26]发现 miR-155 能抑制抗炎靶标,如 SHIP1 和 CEBP β ,导致 Arg1、IL-10、IL-13R 和 TGF- β R 下调,进一步造成细胞死亡。MiR-155 还能使主要组织相容性复合体 II(MHC II)类表达增加和小胶质细胞活化增加,进一步加重神经元损伤。

4. 多发性硬化症(MS):MS 是一种中枢神经系统的慢性炎症性脱髓鞘疾病,受到免疫、遗传和环境等多方面因素影响,可引起灰质和白质的局灶性病变,主要特征为原发性脱髓鞘,并具有不同程度的轴突缺失,常伴有免疫细胞浸润、星形胶质细胞增生等。MiR-155 是 MS 发病机制中重要的调节因子,其在活动性 MS 患者的大脑和血清中水平上调。Murugaiyan 等^[27]指

出产生 IFN- γ 的 Th1 细胞、分泌 IL-17 的 Th17 细胞及 CD4⁺T 淋巴细胞介导的自身免疫均对 MS 有致病作用。MiR-155 破坏血脑屏障后,使 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞易于穿透 BBB,导致髓鞘受损,引起运动障碍。此外,miR-155 还能促进 CD4⁺T 淋巴细胞表达及调节 Th1 和 Th17 细胞分化,造成神经损伤,进而产生麻痹的症状^[28]。

5. 癫痫:癫痫是一种常见的慢性疾病,通常分为局灶性发作、全面性发作和不能分类的发作等。由于大脑某部分神经元异常的突发放电,导致短暂性大脑功能失调。该疾病在各个年龄阶段均有发生,其中儿童癫痫发病率较高,严重威胁儿童的健康,尤其是新生儿。在癫痫反复发作过程中,会引起脑组织缺血缺氧,释放兴奋性氨基酸,产生自由基,造成神经细胞损伤。MiR-155 在诱导癫痫持续状态后 2 h 开始升高,并在癫痫发作的潜伏期(癫痫持续状态后 7 天)内表达水平达到峰值^[29]。MMPs 重塑细胞外基质在癫痫发病中起主要作用。在癫痫动物模型中,miR-155 能够增加 MMP3 水平,诱导基底层和紧密连接蛋白的降解,进而导致癫痫中的 BBB 功能障碍^[30]。Duan 等^[31]研究发现 miR-155 可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路加速癫痫的发生,主要表现为 miR-155 过表达导致脑源性神经营养因子(BDNF)表达降低,促进 caspase-3 和 Bax 等凋亡因子的表达,最终造成神经元损伤。

四、总结与展望

中枢神经系统炎症疾病是神经系统疾病中一个重要的组成部分,严重影响人类健康、降低生活品质,并让患者家庭承受严重的经济负担,因此寻找新的疾病治疗突破口至关重要。为了有效改善预后,提升患者的幸福感,此类疾病的发生、发展及治疗正在逐步得到广泛关注。随着各界学者对 miRNAs 的深入研究,了解到 miR-155 涉及的作用机制,这为其临床运用提供科学依据,也为疾病治疗打通新思路。但是,由于致病原因的多样性,疾病本身复杂的病理生理机制,及 miR-155 可能产生的多重调控,使得实验研究向临床普及的转化存在挑战性。因此,我们仍需进一步深入探索 miR-155 和中枢神经系统炎症疾病之间的关系,提高疾病治愈率,为人类健康贡献新力量。

参 考 文 献

- [1] 焦萌,王志远,王霄芳,等.微小 RNA 与儿童扩张型心肌病预后的相关性研究[J].中国医药,2020,15(7):1021-1024.
- [2] Szelenberger R, Kacprzak M, Saluk-Bijak J, et al. Plasma MicroRNA as a novel diagnostic[J]. Clin Chim Acta, 2019, 499:98-107.
- [3] Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis[J]. Cells, 2020, 9(2):276.
- [4] Ono K, Horie T, Baba O, et al. Functional non-coding RNAs in vascular diseases[J]. FEBS J, 2021, 288(22):6315-6330.
- [5] Li B, Dasgupta C, Huang L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(9):976-991.
- [6] Wu J, He J, Tian X, et al. microRNA-9-5p alleviates blood-brain barrier damage and neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. J Neurochem, 2020, 153(6):710-726.
- [7] Seddiki N, Brezar V, Ruffin N, et al. Role of miR-155 in the regulation of lymphocyte immune function and disease[J]. Immunology, 2014, 142(1):32-38.
- [8] Hong Y, He H, Jiang G, et al. miR-155-5p inhibition rejuvenates aged mesenchymal stem cells and enhances cardioprotection following infarction[J]. Aging Cell, 2020, 19(4):e13128.
- [9] Wang D, Xiong F, Wu G, et al. MiR-155-5p suppresses SOX1 to pro-

- mot proliferation of cholangiocarcinoma via RAF/MEK/ERK pathway[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):656.
- [10] Kassif-Lerner R, Zlot K, Rubin N, et al. miR-155: A Potential Biomarker for Predicting Mortality in COVID-19 Patients[J]. J Pers Med, 2022, 12(2):324.
- [11] Eis PS, Tam W, Sun L, et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(10):3627-3632.
- [12] Korotkov A, Puhakka N, Gupta SD, et al. Increased expression of miR142 and miR155 in glial and immune cells after traumatic brain injury may contribute to neuroinflammation via astrocyte activation[J]. Brain Pathol, 2020, 30(5):897-912.
- [13] Zhang W, Wang L, Pang X, et al. Role of microRNA-155 in modifying neuroinflammation and γ -aminobutyric acid transporters in specific central regions after post-ischaemic seizures[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8):5017-5024.
- [14] Trotta R, Chen L, Ciariariello D, et al. miR-155 regulates IFN- γ production in natural killer cells[J]. Blood, 2012, 119(15):3478-3485.
- [15] Huang RS, Hu GQ, Lin B, et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages[J]. J Investig Med, 2010, 58(8):961-967.
- [16] Adly Sadik N, Ahmed Rashed L, Ahmed Abd-El Mawla M. Circulating miR-155 and JAK2/STAT3 Axis in Acute Ischemic Stroke Patients and Its Relation to Post-Ischemic Inflammation and Associated Ischemic Stroke Risk Factors[J]. Int J Gen Med, 2021, 14:1469-1484. (Y)
- [17] Ma S, Fan L, Li J, et al. Resveratrol promoted the M2 polarization of microglia and reduced neuroinflammation after cerebral ischemia by inhibiting miR-155[J]. Int J Neurosci, 2020, 130(8):817-825.
- [18] Zhang L, Liu C, Huang C, et al. miR-155 Knockdown Protects against Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury by Targeting MafB[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:6458204. (Y)
- [19] Caballero-Garrido E, Pena-Philippides JC, Lordkipanidze T, et al. In Vivo Inhibition of miR-155 Promotes Recovery after Experimental Mouse Stroke[J]. J Neurosci, 2015, 35(36):12446-12464.
- [20] Sun L, Ji S, Xing J. Inhibition of microRNA-155 Alleviates Neurological Dysfunction Following Transient Global Ischemia and Contribution of Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Hippocampus[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(40):4310-4317.
- [21] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 167:231-255. (Y)
- [22] Burgaleto C, Platania CBM, Di Benedetto G, et al. Targeting the miRNA-155/TNFSF10 network restrains inflammatory response in the retina in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10):905.
- [23] Wang W, Gu XH, Li M, et al. MicroRNA-155-5p Targets SKP2, Activates IKK β , Increases A β Aggregation, and Aggravates a Mouse Alzheimer Disease Model[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2022, 81(1):16-26.
- [24] Rastegar-Moghaddam SH, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shahba S, et al. Roles of the miR-155 in Neuroinflammation and Neurological Disorders: A Potent Biological and Therapeutic Target[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022. [Epub ahead of print]
- [25] Bigham M, Mohammadipour A, Hosseini M, et al. Neuroprotective effects of garlic extract on dopaminergic neurons of substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: motor and non-motor outcomes[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(5):927-937.
- [26] Thome AD, Harms AS, Volpicelli-Daley LA, et al. microRNA-155 Regulates Alpha-Synuclein-Induced Inflammatory Responses in Models of Parkinson Disease[J]. J Neurosci, 2016, 36(8):2383-2390.
- [27] Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, et al. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2011, 187(5):2213-2221.
- [28] Zhang J, Cheng Y, Cui W, et al. MicroRNA-155 modulates Th1 and Th17 cell differentiation and is associated with multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol, 2014, 266(1-2):56-63.
- [29] Li TR, Jia YJ, Wang Q, et al. Correlation between tumor necrosis factor alpha mRNA and microRNA-155 expression in rat models and patients with temporal lobe epilepsy[J]. Brain Res, 2018, 1700:56-65.
- [30] Korotkov A, Broekaert DWM, van Scheppingen J, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 3 can be attenuated by inhibition of microRNA-155 in cultured human astrocytes[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):211.
- [31] Duan W, Chen Y, Wang XR. MicroRNA 155 contributes to the occurrence of epilepsy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3):1577-1584.

(收稿日期:2022-03-03)

(本文编辑:余晓曼)