

循环 microRNA 在血管性认知障碍诊断中的应用

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2993>袁美¹, 张新新¹, 郭祎莎¹, 毕霞²

2095-4344.2993

投稿日期: 2020-03-31

送审日期: 2020-04-03

采用日期: 2020-05-09

在线日期: 2020-08-18

中图分类号:

R446; R446; R743

文章编号:

2095-4344(2021)08-01299-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点—

△综述了不同 miRNA 在血管性认知功能障碍诊断中的应用;

△目前血管性认知功能障碍诊断缺乏早期、客观、方便的实验室检查方法。循环 miRNA 具有易获取、易检测、特异性强、表达稳定以及收集无创等优势, 被认为是非常有前景的生物标志物。

检索:

(1) PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, OVID, CNKI 及万方数据库。
 (2) 根据纳入标准筛选文献进行结果分析。

结果:

(1) 循环 miRNA 的变化与认知功能密切相关, 是检测血管性认知功能障碍最有前景的生物标志物之一;
 (2) miRNA 用于临床血管性认知功能障碍诊断仍需更多、更完善的大样本研究验证。

文题释义:

血管性认知障碍: 指由脑血管病及脑血管病危险因素引起的认知功能障碍, 根据损害程度分为血管性轻度认知障碍、血管性痴呆和混合性痴呆, 血管性轻度认知障碍介于正常的认知功能与血管性痴呆之间。

microRNA: 又称为微小RNA, 是一类长约22个核苷酸的小型非编码RNA, 其作用原理是通过与目标信使RNA结合, 使信使RNA降解或翻译抑制, 从而靶向负调控相关蛋白的表达来发挥其生物学功能。

摘要

背景: 目前血管性认知障碍缺乏客观且灵敏的实验室诊断指标。循环microRNA具有容易获取、收集无创、容易检测、特异性强及表达稳定的优势, 可能是血管性认知障碍有前景的诊断指标。

目的: 综述国内外有关microRNA在血管性认知障碍诊断中的研究成果。

方法: 应用计算机检索PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, OVID, CNKI和万方数据库2009年1月至2020年1月的相关文献, 英文检索词为“microRNA, vascular cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, diagnosis, biomarker”, 中文检索词为“microRNA, 血管性认知功能障碍, 脑卒中后认知功能障碍, 诊断, 生物标志物”, 最终纳入42文献进行综述。

结果与结论: 相比于正常认知人群, 在血管性认知障碍患者的血清、血浆和脑脊液中发现多种microRNA差异性表达, 且部分miRNA的表达水平与认知功能障碍评分存在一定的相关性。此综述发现循环microRNA是一种新型的、有潜在诊断价值的血管性认知障碍的生物标志物。但目前研究存在样本量小、候选microRNA灵敏度特异度低等缺点, 因此microRNA在血管性认知障碍的临床应用仍然有较大的发展空间。

关键词: 脑卒中; 认知障碍; 血管性; 循环microRNA; 脑脊液; 生物标志物; 综述

Diagnostic potential of circulating microRNA in vascular cognitive impairment

Yuan Mei¹, Zhang Xinxin¹, Guo Yisha¹, Bi Xia²¹Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Yuan Mei, Master candidate, Primary rehabilitation therapist, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Bi Xia, MD, Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract

BACKGROUND: To date, vascular cognitive impairment (VCI) still lacks effective therapeutic strategy and objective diagnostic tool. Circulating microRNA is considered as a promising diagnostic biomarker due to its advantages of easy acquisition, non-invasive collection, easy detection, strong specificity, and stable expression.

OBJECTIVE: To review domestic and foreign studies of microRNAs in VCI diagnosis.

METHODS: Literatures published from January 2009 to January 2020 were searched in PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, OVID, CNKI and WanFang databases with keywords of “microRNA, vascular cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, diagnosis, biomarker” in English and Chinese,

¹上海体育学院, 上海市 200438; ²上海健康医学院附属周浦医院康复医学科, 上海市 201318

第一作者: 袁美, 女, 1996年生, 江西省景德镇市人, 汉族, 上海体育学院在读硕士, 初级康复治疗师, 主要从事认知功能康复研究。

通讯作者: 毕霞, 博士, 上海健康医学院附属周浦医院康复医学科, 上海市 201318

<https://orcid.org/0000-0002-1004-5806> (袁美)

基金资助: 上海市卫生健康委员会科研课题(201940031), 项目负责人: 毕霞; 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会领先人才培养项目(PWR12018-04), 项目负责人: 毕霞

引用本文: 袁美, 张新新, 郭祎莎, 毕霞. 循环 microRNA 在血管性认知障碍诊断中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8):1299-1304.



Review

respectively. Finally, 42 literatures were included for analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the normal cognitive population, differentially expressed microRNAs are found in the serum, plasma and cerebrospinal fluid of VCI patients, and the expression levels of some microRNAs are correlated with the cognitive assessment score. Taking together, circulating microRNA is a new biomarker with potential diagnostic value for VCI. However, the clinical application of microRNAs in VCI still has a large room for development due to the small sample size and low specificity or sensitivity of candidate microRNAs.

Key words: stroke; cognitive impairment; vascular; circulating microRNA; cerebrospinal fluid; biomarker; review

Funding: the Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission, No. 201940031 (to BX); the Leading Personnel Training Project of the Health and Family Planning Commission of Shanghai Pudong New District, No. PWR12018-04 (to BX)

How to cite this article: YUAN M, ZHANG XX, GUO YS, BI X. Diagnostic potential of circulating microRNA in vascular cognitive impairment. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(8):1299-1304.

0 引言 Introduction

血管性认知功能障碍是指由脑血管病及脑血管病危险因素引起的认知功能障碍。根据损害程度分为血管性轻度认知障碍、血管性痴呆和混合性痴呆，血管性轻度认知障碍介于正常的认知功能与血管性痴呆之间。血管性认知功能障碍的产生给患者、家庭、医疗机构和长期护理带来沉重的负担，已成为世界公共卫生难题之一。早期诊断、早期干预可逆转血管性认知功能障碍进一步发展，减少痴呆的发生。但是目前血管性认知功能障碍的临床诊断主要依赖临床评估、神经认知功能测试及神经影像学检查，这些方法均存在一定缺点：依赖临床症状评估，待临床症状明显时疾病通常已发展至晚期；认知功能测试具有种类多、测试重点不一及主观性强等缺点，尚缺乏被广泛认可的统一的认知功能测试^[1]。影像学评估常发现血管性痴呆和阿尔茨海默病呈现相似的病理表现，且在认知功能正常的老年人中也可见脑组织的改变，缺乏一定的特异性^[2]。因此，寻找客观且灵敏的实验室诊断方法如生物标志物具有重要的临床意义。

微小 RNA(microRNA) 是一类长约 22 个核苷酸的小型非编码 RNA，被认为是非常有前景的生物标志物^[3]。文章将重点综述国内外循环 microRNA 在血管性认知功能障碍诊断中的研究进展，为血管性认知功能障碍的临床诊断提供新的思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者于 2019 年 12 月通过 PubMed、Web of Science、Scopus、Embase、OVID、CNKI 及万方数据库检索相关文献，检索时限设定为 2009 年 1 月至 2020 年 1 月，英文检索词为“microRNA, vascular cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, diagnosis, biomarker”；中文检索词为“microRNA、血管性认知功能障碍、脑卒中后认知功能障碍、诊断、生物标志物”。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 与血管性认知障碍、microRNA 密切相关的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复性研究；②与此次综述主题相关性低的文献；③评论性文章、会议摘要。

1.3 数据的提取 共检索出 1 211 篇相关文献，排除重复性文章 357 篇后，初步通过阅读标题、摘要排除与研究目的相关性差的文献，例如与阿尔茨海默病、抑郁症、癫痫及 HIV 病毒诱发的认知功能障碍等其他认知障碍性疾病相关的文

献；进一步通过全文阅读并按排除标准进行二次筛选，最后共纳入文献 42 篇。文献筛选流程图见图 1。

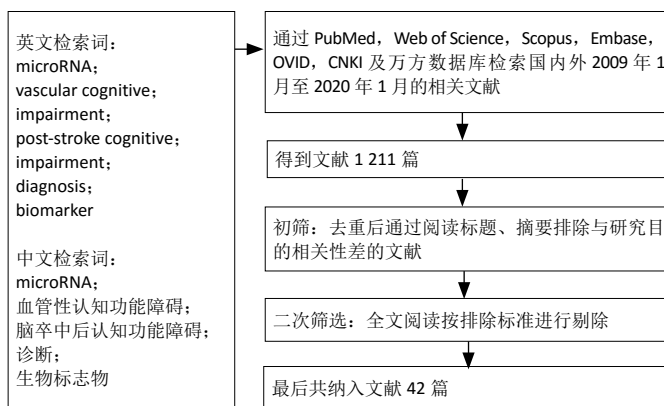


图 1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 miR-132 miR-132 是目前机制研究较多的一种 microRNA，主要存在于海马组织中，是一种认知功能调控因子，参与神经元的分化、成熟以及功能形成过程，在认知功能的发生发展中发挥重要作用，研究发现 miR-132 只有维持在一定水平才有利于学习和记忆能力的形成，过高或过低的表达都会产生负面影响^[4]。HUANG 等^[5]纳入脑卒中后认知障碍患者 39 例，卒中后认知功能正常患者 37 例和健康对照人群 38 例，检测不同组间血清 miR-132 的表达水平及蒙特利尔认知功能评分的变化，结果发现脑卒中后认知障碍组 miR-132 表达最高，且与蒙特利尔认知功能评分成高度负相关 ($r = -0.849, P < 0.001$)，表明血清 miR-132 表达越高，蒙特利尔认知功能评分越低，认知功能越差，提示血清 miR-132 对脑卒中后认知障碍有较高的早期诊断价值。除血清 miR-132 的研究外，近期有学者研究了脑脊液中 miR-132 的表达水平与认知功能之间的关系，YANG 等^[6]采集 26 例脑卒中后认知障碍患者和 26 例卒中后认知功能正常患者的脑脊液，检测对比两组间脑脊液中 miR-132 的表达差异，发现脑卒中后认知障碍组脑脊液的 miR-132 表达显著下调。miR-132 还可能反映脑卒中后认知障碍的治疗进展，徐珊珊等^[7]研究了 92 例脑卒中患者治疗前后外周血 miR-132 水平及简易智力状况检查量表评分的变化，结果显示所有患者治疗后外周血 miR-132 相对表达量均高于治疗前，且与简易智力状况检查量表评分结果成正相关，表明 miR-132 表达越高，简易智力状况检查量表评分越高，认知功能越好。综上研究，血清或脑脊液 miR-132 水平不仅能为血管性认知功能障碍的诊

断提供一定参考,还可作为病情预后评估的参考指标。

2.2 miR-29a miR-29a是一种可以提高星状胶质细胞存活率的microRNA,在缺氧损伤后显著下调^[8]。RAGUSA等^[9]研究证实血管性痴呆患者血浆miR-29a表达水平较认知功能正常对照人群显著下调,且与简易智力状况检查量表评分成负相关,提示血浆miR-29a表达水平对血管性痴呆具有一定的预测诊断价值。在另一项研究中, BARBAGALLO等^[10]研究不同人群(阿尔茨海默病患者、血管性痴呆患者和健康对照人群)血清外泌体中miR-29a的差异表达,结果发现相对于健康对照组和阿尔茨海默病组,血管性痴呆组miR-29a的表达显著下调,进一步的ROC曲线分析结果显示,miR-29a在血管性痴呆与阿尔茨海默病的鉴别诊断时也有相对较高的诊断价值(AUC=0.832),和较高的特异性(96%)。然而RAGUSA等^[9]的研究中血浆miR-29a在血管性痴呆组和阿尔茨海默病组间并无显著性差异。综上所述,miR-29a可能用于预测诊断血管性痴呆,但预测诊断价值较低,目前对于miR-29a是否能够鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病,在血浆和血清外泌体中的表达变化并不一致。

2.3 miR-130b miR-130b在缺血损伤后具有神经保护作用^[11],与血管性认知功能障碍的发生发展密切相关。RAGUSA等^[9]纳入38例血管性痴呆,40例阿尔茨海默病患者和40例认知功能正常的对照人群,检测3组间血浆中差异表达的microRNA并检测与简易智力状况检查量表评分之间的关系,结果发现,相对于认知功能正常人群,认知功能异常人群中miR-130b的表达显著下调,且阿尔茨海默病患者中的表达低于血管性痴呆; Pearson相关性分析发现,血管性痴呆患者中miR-29a表达与简易智力状况检查量表评分之间存在统计学显著负相关($r=-0.28, P=0.011$),以上结果提示miR-130b是血管性痴呆的潜在诊断工具。进一步ROC曲线分析还发现相对于单独应用miR-130b预测诊断血管性痴呆(AUC=0.65),联合miR-10b进行诊断时具有更高的临床应用价值(AUC=0.789),以及更高的灵敏性和特异性,miR-130b也可用于鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病。在另一项研究中的血清外泌体样本中发现类似的结果, BARBAGALLO等^[10]纳入30例阿尔茨海默病患者,24例血管性痴呆患者和30例健康对照人群,检测3组间血清外泌体中差异表达的microRNA,结果发现相对于健康对照组,miR-130b在血管性痴呆组中的表达显著下调,血管性痴呆组miR-130b的表达也显著低于阿尔茨海默病组,和RAGUSA等^[9]血浆中的miR-130b的临床诊断价值相比(AUC=0.65),此时血清外泌体中miR-130b鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病的临床应用价值更高(AUC=0.802),但灵敏性相对较低。

2.4 miR-93 下调miR-93的表达可减轻氧化应激反应,并减少神经元死亡和脑梗死体积,从而对缺血性脑卒中有神经保护作用,而在缺血再灌注损伤后可常见miR-93的表达上调^[12]。周凡萍等^[13]纳入脑卒中后认知障碍患者、脑卒中后认知功能正常患者以及健康对照人群各40例,结果发现miR-93在脑卒中后认知障碍血清中显著上调,且蒙特利尔认知功能评分与

血清中miR-93-5p上调呈中度正相关($r=0.517, P=0.003$),这些结果提示miR-93可作为预测脑卒中后认知障碍的生物标志物。miR-93还可以联合其他生物标志物提高诊断脑卒中后认知障碍的能力,黄墩兵等^[14]纳入26例脑卒中后认知障碍患者、24例脑卒中后认知功能正常患者和25例健康对照人群,发现血清miR-93在脑卒中后认知障碍组的表达最高,可用于诊断脑卒中后认知障碍(AUC=0.757),同时联合血清miR-93和神经源性神经影响因子对脑卒中后认知障碍具有更高的预测诊断价值(AUC=0.837)。miR-93也有可能用于鉴别诊断阿尔茨海默病和血管性痴呆, DONG等^[15]收集127例阿尔茨海默病患者、30例轻度认知功能障碍患者及30例血管性痴呆和123例无痴呆对照患者的血清,发现与没有痴呆的对照组相比,阿尔茨海默病组血清中miR-93的表达显著下调,而在血管性痴呆组显著上调,与阿尔茨海默病组表达量变化相反,由此推测血清miR-93可以用于阿尔茨海默病和血管性痴呆的鉴别诊断。

2.5 miR-181c miR-181c参与并影响线粒体基因组蛋白编码,与神经元损伤存在密切联系^[16]。神经元主要依靠线粒体提供能量,miR-181c水平升高会加剧线粒体功能紊乱,引起神经元细胞的凋亡最终导致神经功能受损。张仕娟等^[17]研究158例急性脑卒中患者血清miR-181c与认知功能的关系,结果脑卒中后认知障碍组血清miR-181c相对表达量升高,是急性脑梗死患者发生认知功能异常的独立影响因素,对急性脑梗死患者发生认知功能受损具有一定的预测价值,是潜在的预测急性脑梗死患者发生认知功能受损的生物学指标。高血压是血管性认知功能障碍的重要致病因素之一,有研究证实老年高血压合并认知功能障碍患者血清中miR-181c水平有明显变化,且与蒙特利尔认知功能评分正相关^[18],可用于血管性认知功能障碍的临床诊断。

2.6 miR-146a miR-146a可通过抑制树突状微管相关蛋白1B的合成调节突触可塑性^[19],已知突触可塑性是学习记忆认知功能的生物学基础,目前已有研究表明miR-146a与术后认知功能障碍及阿尔茨海默病等认知功能障碍性疾病的发病机制相关^[20-21]。近年来研究发现miR-146a在血管性认知功能障碍诊断中也具有一定的临床应用价值。例如DONG等^[15]纳入了127例阿尔茨海默病患者、30例血管性痴呆患者,研究发现血清miR-146a在血管性痴呆组显著上调,而在阿尔茨海默病组显著下调,由此推测血清miR-146a可能有鉴别诊断阿尔茨海默病和血管性痴呆的临床应用价值。除了血清样本的应用,最近的一项研究分析了miR-146a在痴呆患者脑脊液中的差异表达情况, MARCHEGANI等^[22]分析了70例阿尔茨海默病患者、17例血管性痴呆患者和43例认知功能正常的患者间脑脊液中差异表达的microRNA,发现相对于认知功能正常的患者,脑脊液miR-146a在血管性痴呆中上调,在阿尔茨海默病中下调,然而均无显著性差异。

2.7 miR-222 血管功能损伤是血管性认知功能障碍形成的重要因素之一,miR-222可通过靶向调控磷酸二酯酶3a的表达,参与维持血管的完整性,从而在血管性疾病中的发生发

展中发挥重要作用^[23]。Marchegiani等^[22]纳入70例阿尔茨海默病患者,血管性痴呆患者17例以及认知功能正常人43例,分析3组间脑脊液miR-222的表达差异,结果发现相对于认知正常组和阿尔茨海默病组,血管性痴呆组的miR-222显著上调。有学者在血清外泌体中发现不一样的研究结果, BARBAGALLO等^[10]纳入了30例阿尔茨海默病患者、24例血管性痴呆患者及30例健康对照人群,分析3组间血清外泌体中miR-222的表达变化,发现miR-222在3组间并无显著性差异。

2.8 miR-10b 目前miR-10b在血管性认知功能障碍诊断中的应用价值较弱,具体如下。在一项研究中招募了38例血管性痴呆患者、40例阿尔茨海默病患者和40例认知功能正常人群,分析对比3组间血浆中差异表达的microRNA,结果发现,相对于认知功能正常组,miR-10b在血管性痴呆组的表达下调,提示miR-10b可作为临床诊断血管性认知功能障碍的生物标志物,然而进一步的ROC曲线分析结果提示miR-10b单独作为血管性认知功能障碍诊断工具的应用价值较低(AUC=0.63),进一步对比血管性痴呆和阿尔茨海默病两组间的miR-10b的差异表达情况,发现两组间miR-10b的表达并无显著性差异,因此不能作为鉴别血管性痴呆和阿尔茨海默病的临床诊断工具^[9]。而在另一项纳入了30例阿尔茨海默病、24例血管性痴呆和30例健康对照人群的研究中,3组间血清外泌体中miR-10b的表达并无显著性差异^[10]。

2.9 miR-21 在脑出血损伤24h后miR-21在大鼠脑血肿周围及海马中表达上调,通过侧脑室注射抑制miR-21的表达可显著加快血肿吸收,改善血脑屏障通透性和认知功能^[24]。miR-21也与突触可塑性密切相关,生物信息预测miR-21的靶基因调控功能发现,miR-21与神经元和轴突终末的突触可塑性相联系(GO: 0071679, $P=0.077$)^[25]。可见miR-21在血管性认知功能障碍的发生发展中具有重要作用。在临床试验中已经发现血清中的miR-21可反映脑卒中后的神经功能损伤状况^[26],此外,有研究在脑出血7d内多时间点检测发现miR-21可呈曲线改变,但始终与脑血肿体积成正相关^[24]。以上研究可见miR-21可反映脑卒中病理学的发生发展过程,并在血管性认知功能障碍的病理生理学机制中有重要角色,推测miR-21可作为血管性认知功能障碍临床诊断的生物标志物。然而,目前的研究显示miR-21作为血管性认知功能障碍诊断的生物标志物的使用价值有限。例如, MARCHEGIANI等^[22]在纳入了17例血管性痴呆患者的研究中,分析血管性痴呆、阿尔茨海默病及认知功能正常组之间脑脊液中miR-21的表达差异,结果显示3组间并无显著性差异。在SORENSEN等^[27]的研究中也有类似的发现,通过对比miR-21在阿尔茨海默病组和包括血管性痴呆的其他痴呆组中的差异性表达,结果显示脑脊液和血液样本中均未发现miR-21的差异性表达,值得注意的是该实验仅纳入4例血管性痴呆患者,而且未单独分析血管性痴呆组也其他组间的差异性表达,其结果可能不足以证明miR-21在阿尔茨海默病和血管性痴呆组间

无显著差异。

2.10 miR-124 miR-124是脑组织中最丰富的microRNA,在海马神经元中表达最高^[28-29]。脑缺血损伤后血清中miR-124的表达可反映缺血损伤程度^[30]。此外,miR-124还与神经突触可塑性密切相关, RAJASETHUPATHY等^[31]通过体外神经元培养,抑制miR-124的表达并进行电生理实验检测神经突触可塑性,结果表明miR-124的抑制可通过调控转录因子CREB1增强长时程电位突触可塑性。此结论在体内也得以证明,抑制miR-124在小鼠海马中的表达可增强空间学习和工作记忆能力并上调与突触可塑性相关的基因的表达^[32]。MIAO等^[33]研究发现缺血后预处理可显著改善缺血/再灌注损伤诱导的认知功能障碍,并认为大脑皮质和海马区的miR-124下调与此认知功能改善过程相关,以上研究表明miR-124在血管性认知功能障碍的发生发展中起关键作用。为了发掘在不同类型痴呆差异性表达的microRNA, SORENSEN等^[27]纳入了10例阿尔茨海默病患者和包括4例血管性痴呆患者在内的其他类型的痴呆患者,检测阿尔茨海默病组和其他类型痴呆组间脑脊液和血液中差异性表达的microRNA,然而结果显示两组间的miR-124的表达并无显著性差异,考虑到该研究样本量小,且未单独对比血管性痴呆和其他类型痴呆间miR-124的表达是否存在显著性差异,作者认为不可直接得出miR-124在血管性认知功能障碍的诊断没有临床应用价值的结论,仍然需要进一步的研究证明。

2.11 其他 microRNA 在血管性认知功能障碍的体液中还可见其他相关的microRNA,主要包括在血清及其外泌体、血浆和其他体液中的差异性表达。在血清中可见血管性痴呆组的miR-31显著上调,而在阿尔茨海默病组显著下调,被认为是一种鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病潜在的microRNA^[15]。在血清中还可发现脑卒中后认知障碍患者的miR-191-5p, miR-20a-5p, miR-20b-5p及miR-5991-y显著上调,miR-193b-5p显著下调,进一步构建ROC曲线分析发现其中miR-5991-y和miR-193b-5p有较高的诊断利用价值。Spearman分析结果表明蒙特利尔认知功能评分与miR-5991-y的相对表达量呈中等强度正相关($r=0.542, P<0.05$),与血清miR-193b-5p的相对表达量间存在中等强度负相关($r=-0.571, P<0.05$)^[13]。此外在血清外泌体中,相对于健康对照组,血管性痴呆组中的miR-135a显著上调,miR-193b显著下调,研究认为miR-135a和miR-193b可能是潜在的血管性痴呆生物标志物。miR-34b和miR-384的表达在健康对照组和血管性痴呆间则无显著性差异,然而在血管性痴呆和阿尔茨海默病的鉴别诊断中具有一定的临床应用价值^[10,34]。在血浆中,血管性痴呆患者中可见miR-502-3p, miR-486-5p和miR-451a显著上调,而miR-409-3p显著下调,ROC曲线分析结果显示均有较高的AUC值(≥ 0.86),提示4种microRNA对于血管性认知功能障碍的预测诊断价值较高^[35]。

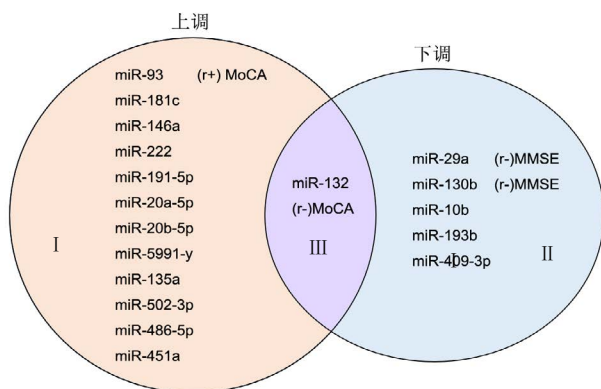
研究还发现miR-125a基因单核苷酸多态性位点rs12976445可用于卒中后的痴呆风险预测, MA等^[36]纳入

1 023 例急性发作的缺血性卒中患者，包括 534 例脑卒中后认知障碍患者和 489 例脑卒中后认知功能正常患者，采集人脐周静脉血得到人脐静脉血管内皮细胞，研究发现基因单核苷酸多态性位点 rs12976445 干扰了 miR-125a 的表达，从而导致内皮细胞中内皮紧张素的表达增加，回归分析显示 miR-125a 基因单核苷酸多态性位点 rs12976445 与缺血性脑卒中后痴呆风险显著相关。

3 讨论 Discussion

microRNA 是一类长约 22 个核苷酸的小型非编码 RNA，参与调控突触发生、神经元凋亡和神经发生等过程，在学习和记忆等认知过程扮演着重要角色^[37-38]。相对于其它器官，脑组织中富含 microRNA，表达的 microRNA 种类更多，表达水平也更高。由于其相对分子质量小，部分在脑部丰富表达的 microRNA 可进入外周血，在血清中长期、稳定的存在，其表达谱随着机体生理病理情况的改变而变化。外周血 microRNA 具有易获取、易检测、特异性强、表达稳定及收集无创等优势，被认为是非常有前景的生物标志物，正被用于血管性认知功能障碍的临床诊断^[3]。

研究证实多种 microRNA 可用于血管性认知功能障碍的临床诊断，见图 2，但存在差异性表达不显著、灵敏度和特异度不高等问题，原因可能是由于一个 microRNA 可调控多个 mRNA，一个 mRNA 可以受多个 microRNA 调控^[39]，因此临床上一种病理状态常见多个 microRNA 发生改变，单个 microRNA 的变化可能不足以证明病理的改变，生物学标志物进行联合诊治可以提高诊断的特异性和灵敏性，例如 miR-93 与神经源性生长因子的联合诊断，miR-10 与 miR-130b 的联合诊断可以显著提高单个 microRNA 的临床诊断价值^[9,14]。



图注：在血管性认知功能障碍患者中表达上调的 miRNA (I)，下调的 miRNA (II)，以及可能上调也可能下调的 miRNA (III)，部分 miRNA 的表达与认知功能评分存在正相关 (r+) 或负相关 (r-)。MoCA，蒙特利尔认知功能评分；MMSE，简易智力状况检查量表

图 2 | 血管性认知障碍患者的 microRNA 表达水平的变化

现有研究中循环 microRNA 在血管性认知功能障碍中的差异性表达方向不一致，有些表现为上调，有些表现为下调，或者无显著性差异，见表 1。分析原因可能如下：第一，样本来源的不同，目前用于检测血管性认知功能障碍中循

表 1 | 血管性认知功能障碍中发生改变的循环 microRNA

microRNA	样本	血管性认知功能障碍中的表达	microRNA 的临床应用价值
miR-132	血清	上调	可用于诊断脑卒中后认知障碍是潜在的血管性认知功能障碍诊断生物标志物
	脑脊液	下调	
	血液	-	
miR-29a	血浆	下调	可用于诊断血管性痴呆；血管性痴呆组和阿尔茨海默病组间并无显著性差异
	血清外泌体	下调	
miR-130b	血清外泌体	下调	可用于诊断血管性痴呆，也可用于鉴别阿尔茨海默病和血管性痴呆
	血浆	下调	
miR-93	血清	上调	可用于诊断血管性痴呆，可鉴别诊断血管性痴呆与阿尔茨海默病
	血清	上调	
miR-181c	血清	上调	可用于诊断脑卒中后认知障碍
	血清	上调	
	血清外泌体	无显著性差异	
miR-146a	血清	上调	可用于诊断脑卒中后认知障碍
	血清	上调	
miR-222	血清	上调	潜在的血管性痴呆诊断生物标志物，可用于鉴别阿尔茨海默病和血管性痴呆
	脑脊液	无显著性差异	
miR-10b	血清外泌体	无显著性差异	无临床诊断价值
	血浆	下调	
miR-21	血清外泌体	无显著性差异	可用于诊断血管性痴呆
	脑脊液	无显著性差异	
miR-124	脑脊液和血液	无显著性差异	无临床诊断价值
	脑脊液和血液	无显著性差异	
miR-191-5p;	血清	上调	可能无临床诊断价值
miR-20a-5p;	血清	上调	
miR-20b-5p;	血清	上调	可用于诊断脑卒中后认知障碍
miR-5991-y;	血清	上调	
miR-193b	血清	下调	可用于诊断脑卒中后认知障碍
	血清外泌体	下调	
miR-135a	血清外泌体	上调	潜在的血管性痴呆诊断生物标志物
	血清外泌体	上调	
miR-384	血清外泌体	无显著性差异	可用于鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病
miR-34b	血清外泌体	无显著性差异	可用于鉴别诊断血管性痴呆和阿尔茨海默病
miR-409-3p	血浆	下调	可用于诊断血管性痴呆
miR-502-3p;	血浆	上调	可用于诊断血管性痴呆
miR-486-5p;	血浆	上调	
miR-451a	血浆	上调	

环 microRNA 差异性表达的样本主要来自于血清、血浆和脑脊液，Van DEN BERG 等^[40]报道 microRNA 在不同体液中的表达并无显著的相关性，甚至表达相反，可见不同体液样本的 microRNA 的表达并没有必然的联系；第二，样本采集时间的不同。脑出血损伤后，miR-124 在 24 h 内的表达显著上调 100 倍，而后逐渐下降，在第 30 天可达正常健康人的表达水平^[41]，可见部分 microRNA 只在早期特异性表达，在后期和正常人群无显著性差异，在病程的不同时期 microRNA 的表达有不同的表达特点；第三，血管性认知功能障碍的纳入标准存在较大差异。不同的病因可导致 microRNA 的表达不同，例如，血清 miR-21 的表达在出血性脑卒中中显著上调^[24]，而在缺血性脑卒中则发现显著下调^[42]；第四，目前研究普遍样本量小，得到的结果需要在更大样本的研究中验证。

综上所述, 循环 microRNA 可能是血管性认知功能障碍最有前景的诊断用新型生物标志物之一, 但要确切诊断, 仍然需要更多大样本、高质量的实验研究和临床试验结果来验证。同时, 文章认为发掘更多在血管性认知功能障碍中特异性差异表达的 microRNA, 确定 microRNA 最佳的联合诊断方案, 明确 microRNA 与样本种类、疾病病程及各血管性痴呆亚型之间的关系等是未来有待解决的研究方向。

经费支持: 袁美、张新新和郭伟莎参与文章资料收集。袁美负责综述构思设计和成文。张新新和郭伟莎负责写作校对。毕霞协助成文并对文章进行校对。

经费支持: 该文章接受了“上海市卫生健康委员会科研课题(201940031)”, “上海市浦东新区卫生和计划生育委员会领先人才培养项目(PWR12018-04)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- LEES RA, HENDRY BAK, BROOMFIELD N, et al. Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(10):1072-1078.
- HILAL S, XU X, IKRAM MK, et al. Intracranial stenosis in cognitive impairment and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):2262-2269.
- PISCOPO P, LACORTE E, FELIGIONI M, et al. MicroRNAs and mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2019;50:131-141.
- HANSEN KF, KARELINA K, SAKAMOTO K, et al. MiRNA-132: a dynamic regulator of cognitive capacity. *Brain Struct Funct*. 2013;218(3):817-831.
- HUANG S, ZHAO J, HUANG D, et al. Serum miR-132 is a risk marker of post-stroke cognitive impairment. *Neurosci Lett*. 2016;615:102-106.
- YANG FW, WANG H, WANG C, et al. Upregulation of acetylcholinesterase caused by downregulation of microRNA-132 is responsible for the development of dementia after ischemic stroke. *J Cell Biochem*. 2020;121(1):135-141.
- 徐珊珊, 曾友华, 包焯华. 针灸通督法联合黄连温胆汤对脑卒中患者外周血 miR-132、miR-134 的影响 [J]. *中国现代医生*, 2019,57(24):137-140, 144.
- STARY CM, SUN X, OUYANG Y, et al. miR-29a differentially regulates cell survival in astrocytes from cornu ammonis 1 and dentate gyrus by targeting VDACL1. *Mitochondrion*. 2016;30:248-254.
- RAGUSA M, BOSCO P, TAMBURELLO L, et al. miRNAs plasma profiles in vascular dementia: biomolecular data and biomedical implications. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:51.
- BARBAGALLO C, MOSTILE G, BAGLIERI G, et al. Specific signatures of serum mirnas as potential biomarkers to discriminate clinically similar neurodegenerative and vascular-related diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;40(4):531-546
- ZHENG Y, WANG L, CHEN M, et al. Upregulation of miR-130b protects against cerebral ischemic injury by targeting water channel protein aquaporin 4 (AQP4). *Am J Transl Res*. 2017;9(7):3452-3461.
- WANG P, LIANG X, LU Y, et al. MicroRNA-93 downregulation ameliorates cerebral ischemic injury through the Nrf2/HO-1 defense pathway. *Neurochem Res*. 2016;41(10):2627-2635.
- 周凡萍, 人血清 microRNAs 作为脑卒中后认知功能障碍生物标志物的研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- 黄墩兵, 谷诗浓, 王振杰, 等. miR-93-5p 联合 BDNF 蛋白检测卒中后认知功能障碍的诊断价值 [J]. *按摩与康复医学*, 2019,10(9):44-47.
- DONG H, LI J, HUANG L, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dis Markers*. 2015;2015:625659.
- DAS S, FERLITO M, KENT OA, et al. Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart. *Circ Res*. 2012;110(12):1596-1603.
- 张仕娟, 刘月华, 李乃坤, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-181c 水平与认知功能受损的关系 [J]. *山东医药*, 2016,56(38):90-92.
- 闫小菊, 张羽, 李勇, 等. 血清微小 RNA-181c、甲基乙二醛和 25 羟基维生素 D₃ 水平在评估老年高血压患者发生认知功能障碍中的价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2019,27(12):1137-1142.
- CHEN YL SHEN CK. Modulation of mGluR-dependent MAP1B translation and AMPA receptor endocytosis by microRNA miR-146a-5p. *J Neurosci*. 2013;33(21):9013-9020.
- 董瑞, 许鑫, 陆雅娥, 等. 术后认知功能障碍小鼠 miR-146a 表达的变化 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017,33(10):1016-1020.
- MULLER M, KUIPERIJ HB, CLAASSEN JA, et al. MicroRNAs in Alzheimer's disease: differential expression in hippocampus and cell-free cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*. 2014;35(1):152-158.
- MARCHEGIANI F, MATAACCHIONE G, RAMINI D, et al. Diagnostic performance of new and classic CSF biomarkers in age-related dementias. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(8):2420-2429.
- YASMEEN S, KAUR S, MIRZA AH, et al. miRNA-27a-3p and miRNA-222-3p as Novel Modulators of Phosphodiesterase 3a (PDE3A) in Cerebral Microvascular Endothelial Cells. *Mol Neurobiol*. 2019;56(8):5304-5314.
- OUYANG Y, LI D, WANG H, et al. MiR-21-5p/dual-specificity phosphatase 8 signalling mediates the anti-inflammatory effect of haem oxygenase-1 in aged intracerebral haemorrhage rats. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13022.
- 欧阳烨彤. miR-21-5p 在自发性脑出血患者血清中的表达及其与预后关系的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- ZHOU J, ZHANG J. Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):971-976.
- SORENSEN SS, NYGAARD ABCHRISTENSEN T. miRNA expression profiles in cerebrospinal fluid and blood of patients with Alzheimer's disease and other types of dementia- an exploratory study. *Transl Neurodegener*. 2016;5:6.
- 林洋, 芮耀诚. 脑缺血大鼠脑组织及血浆中 microRNA-124a 表达的变化 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2011,8(3):143-147.
- PONOMAREV ED, VEREMEYKO T, BARTENEVA N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway. *Nat Med*. 2011;17(1):64-70.
- SUN M, HOU X, REN G, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction. *Int J Neurosci*. 2019;129(7):649-653.
- PRABHAKAR P, FIUMARA F, SHERIDAN R, et al. Characterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron*. 2009;63(6):803-817.
- MALMEVIK J, PETRI R, KNAUFF P, et al. Distinct cognitive effects and underlying transcriptome changes upon inhibition of individual miRNAs in hippocampal neurons. *Sci Rep*. 2016;6:19879.
- MIAO W, BAO T-H, HAN J-H, et al. Neuroprotection induced by post-conditioning following ischemia/reperfusion in mice is associated with altered microRNA expression. *Mol Med Report*. 2016;14(3):2582-2588.
- YANG TT, LIU CG, GAO SC, et al. The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a,-193b, and-384 Were Potential Alzheimer's Disease Biomarkers. *Biomed Environ Sci*. 2018;31(2):87-96.
- PRABHAKAR P, CHANDRA SRCHRISTOPHER R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. *Age Ageing*. 2017;46(5):861-864.
- MA W, FU Q, ZHANG Y, et al. A Single-Nucleotide Polymorphism in 3'-Untranslated Region of Endothelin-1 Reduces Risk of Dementia After Ischemic Stroke. *Med Sci Monit*. 2016;22:1368-1374.
- HU XL, WANG XX, ZHU YM, et al. MicroRNA-132 regulates total protein of Nav1.1 and Nav1.2 in the hippocampus and cortex of rat with chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res*. 2019;366:118-125.
- OUYANG Y, LI D, WANG H, et al. MiR-21-5p/dual-specificity phosphatase 8 signalling mediates the anti-inflammatory effect of haem oxygenase-1 in aged intracerebral haemorrhage rats. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13022.
- TOYAMA K, SPIN JM, DENG AC, et al. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1392-1406.
- VAN DEN BERG MMJ, KRAUSKOPF J, RAMAEKERS JG, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2020;185:101732.
- WANG Z, LU G, SZE J, et al. Plasma miR-124 Is a Promising Candidate Biomarker for Human Intracerebral Hemorrhage Stroke. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5879-5888.
- TSAI PC, LIAO YC, WANG YS, et al. Serum microRNA-21 and microRNA-221 as potential biomarkers for cerebrovascular disease. *J Vasc Res*. 2013;50(4):346-354.