

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003905

Circ0063517 过表达靶向调控 miR-31-5p 信号通路 对小鼠脑缺血再灌注损伤的改善作用

刘莉捷, 刘霖, 苏清, 程诗雨

(武汉市中西医结合医院/武汉市第一医院急诊医学科, 武汉 420022)

【摘要】目的:探讨小鼠脑缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤相关 circ0063517 表达在 I/R 损伤发展中的作用及其作用机制。**方法:**构建小鼠大脑中动脉闭塞/再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 模型, 采用微阵列分析鉴定 MCAO/R 差异调控的 circRNA。在 MCAO/R 诱导前 48 h, 在小鼠中诱导 circ0063517 过表达或 miR-31-5p 敲低, 并在 I/R 后 24 h 后进行神经功能缺损的评估, 通过三苯基氯化四氮唑 (2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色测量梗死面积和末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记 (terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL) 染色检测凋亡神经细胞。通过荧光素酶分析检测 circ0063517 和 miR-31-5p 之间的相互作用。采用定量实时聚合酶链反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测大脑皮质组织中 circ0063517、miR-31-5p 表达。**结果:**微阵列分析显示 circ0063517 在 MCAO/R 后 24 h 小鼠皮质中明显下调。与 pCDH-CMV 组相比, 注射 circ0063517 过表达质粒的 MCAO/R 小鼠神经功能障碍的评分显著降低 ($P < 0.05$), 并且脑梗死面积和皮质细胞凋亡均显著减少 ($P < 0.001$)。双荧光素酶报告基因实验证实 circ0063517 靶向 miR-31-5p, 并且注射 circ0063517 过表达质粒的小鼠在 I/R 后皮质 miR-31-5p 表达水平较 pCDH-CMV 组显著降低 ($P < 0.01$)。与 si-NC 组相比, 注射 si-miR-31-5p 的 MCAO/R 小鼠神经功能障碍的评分显著降低 ($P < 0.05$), 并且脑梗死面积和皮质细胞凋亡均显著减少 ($P < 0.001$)。**结论:**Circ0063517 过表达通过竞争结合 miR-31-5p 作为 ceRNA, 来减轻 I/R 诱导的损伤。这些结果有助于了解 circRNA 在 I/R 损伤发展中的作用, 并为其治疗提供新的靶点。

【关键词】Circ0063517; miR-31-5p; 小鼠; 脑缺血再灌注; 大脑中动脉闭塞/再灌注

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

Ameliorative effect of Circ0063517 overexpression on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by targeting the miR-31-5p signaling pathway

Liu Lijie, Liu Lin, Su Qing, Cheng Shiyu

(Department of Emergency Medicine, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine/Wuhan No. 1 Hospital)

【Abstract】Objective: To explore the role and mechanism of action of cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury-related circ0063517 expression in the development of I/R injury in mice. **Methods:** A mouse model of middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R) was established, and the differentially regulated circRNA of MCAO/R was identified by microarray analysis. Circ0063517 overexpression or miR-31-5p knockdown was induced in mice 48 hours before MCAO/R induction, and neurological defects were assessed 24 hours after I/R. The infarct area was measured by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining, and apoptotic neural cells were determined by terminal-deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling assay. The interaction between circ0063517 and miR-31-5p was determined by luciferase analysis. The expression levels of circ0063517 and miR-31-5p in cerebral cortex were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. **Results:** Microarray analysis showed that circ0063517 was significantly downregulated in the cortex of mice 24 hours after MCAO/R. Compared with the pCDH-CMV group, the neurological dysfunction score of MCAO/R mice injected with circ0063517 overexpression plasmid was significantly decreased ($P < 0.05$), and the cerebral infarction area and cortical cell apoptosis were significantly reduced ($P < 0.001$). Dual-luciferase reporter assay confirmed that circ0063517 targeted miR-31-5p, and the expression level of miR-31-5p in the cortex of mice injected with circ0063517 overexpression plasmid was significantly lower than that of the pCDH-CMV group after I/R ($P < 0.01$). Compared with the si-NC group, the neurological dysfunction score of MCAO/R mice injected with si-miR-31-5p was significantly lowered ($P < 0.05$), and the cerebral infarction area and cortical cell apoptosis were significantly reduced ($P < 0.001$). **Conclusion:** Overexpression of circ0063517 attenuates I/R-induced injury by competitive binding to miR-31-5p as ceRNA. These results are helpful to understand

作者简介: 刘莉捷, Email: zefxje@163.com,

研究方向: 急危重症抢救。

基金项目: 湖北省卫生和计生委员会资助项目 (编号: 20210KHA054)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250717.0941.010>

(2025-07-17)

the role of circRNA in the development of I/R injury and provide new targets for the treatment of I/R injury.

[Key words] circ0063517; miR-31-5p; mice; cerebral ischemia reperfusion; middle cerebral artery occlusion/reperfusion

脑缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤发生在脑组织缺血一段时间血供恢复后,并与高发病率、死亡率和致残率相关^[1]。脑 I/R 发展涉及基因和环境因素的结合,但是目前对其确切的发病机制尚不清楚。环状 RNA(circRNA)是一种内源性非编码 RNA,其通过充当 microRNA(miRNA)海绵,在发育过程中发挥重要的基因表达调控功能^[2-3]。此外,由于 circRNA 没有明确的 5' 和 3' 末端而无法进入 RNase,因此其半衰期非常稳定,通常超过 48 h^[4]。最近,越来越多的证据表明,circRNA 与中枢神经系统疾病有关,例如中枢神经系统肿瘤、局部缺血、卒中和神经退行性疾病^[5]。然而,I/R 损伤相关 circRNA 的知识仍然有限。为了解 I/R 损伤是否会影响 circRNA 的表达,本研究于小鼠 I/R 损伤后 24 h 对 circRNA 进行了表达谱微阵列分析以预测潜在的损伤相关 circRNA。结果发现脑 I/R 损伤后 circ0063517 显著下调,研究进一步对其在 I/R 损伤中的作用进行分析。

1 材料与与方法

1.1 动物

使用体质量 20~25 g 的成年 C57BL/6 雌性(8~10 周龄)小鼠。将小鼠饲养在 23 °C、12 h 的明/暗周期循环的环境中,可以自由获取食物和水。研究方案经本院伦理委员会批准(批件号:20200511)。

最小样本量计算公式: $n=2 \cdot (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \cdot \sigma^2 / \Delta^2$,其中 n 为每组所需样本量, $Z_{1-\alpha/2}$ 为显著性水平对应的 Z 值($\alpha=0.05$ 时, $Z_{0.975}=1.96$), $Z_{1-\beta}$ 为统计效能对应的 Z 值(效能=0.8 时, $Z_{0.84}=0.84$), σ 为组内标准差(通过预实验估计为 0.7), Δ 为预期组间均数差异。通过 PASS 软件估算,各组需至少 6 只小鼠。

1.2 局灶性脑 I/R 损伤的小鼠模型建立

根据文献方法,对小鼠进行大脑中动脉闭塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)诱导局灶性缺血^[6]。小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(30 mg/kg)(美国 Sigma-Aldrich 公司)麻醉并将其头和四肢固定在 37 °C 的加热板上。暴露左颈内动脉,插入尼龙缝线并前进通过颈动脉分叉,直至阻塞中动脉根部。闭塞 1 h 后,通过从血管中移除缝合线对小鼠进行再灌注。假手术小鼠在没有 MCAO/R 的情况下进行了相同的手术程序。

1.3 微阵列分析

MCAO/R 后 24 h,8 只小鼠(MCAO/R 组 4 只和假手术组 4 只)麻醉,收集损伤部位脑组织,快速保存在液氮中。使用 RNAiso Plus 试剂盒(日本 TAKARA 公司)提取总 RNA。采用 NanoDrop™ 2000 分光光度计(美国 NanoDrop 公司)和

Agilent2100 生物分析仪(美国 Agilent Technologies 公司)对提取的总 RNA 进行质量检测。合格的总 RNA 样品[RNA 完整性数(RIN) ≥ 7.0 ,28S/18S ≥ 0.7]通过 RNeasy mini 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)和 RNase-Free DNase Set 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)进一步纯化。之后,将其扩增并用 LowInput QuickAmp Labeling Kit One-Color 试剂盒(美国 Agilent Technologies 公司)进行标记。应用 SBC 小鼠(4*180 K)ceRNA 微阵列 V1.0(上海生物芯片有限公司)筛选 circRNA 表达谱,该谱涵盖了 37852 个 circRNA。根据从 Circbase(9365),GENCODE v21/Ensembl(6094),Deepbase(379),Lncrnadb(12),Noncode v5(80101),UCSC/NCBI(21258)和 Shbio(32216)获得的转录本的最新序列信息设计所有探针。使用 DESeq/DESeq2/edgeR/DESeq 软件,通过调整 $P < 0.05$ 和 $\log_2(\text{fold-change}) > 1$ 获得具有统计学意义的差异表达基因。在分子杂交炉(Agilent Technologies)中使用 Gene Expression Hybridization 试剂盒(Agilent Technologies)将每张玻片与 1.65 μg Cy3 标记的 cRNA 杂交。杂交 17 h 后,在染色皿中使用 Gene Expression Wash Buffer Kit(美国 Agilent Technologies 公司)对载玻片进行洗涤,然后使用默认设置通过安捷伦微阵列扫描仪(美国 Agilent Technologies 公司)进行扫描。使用功能提取软件 12.0(美国 Agilent Technologies 公司)提取数据。

1.4 慢病毒制备和质粒构建

表达载体的寡核苷酸序列由汉恒生物科技(上海)有限公司设计和合成。序列如下:Circ0063517 过表达引物 5'-CAACATAGACGTAGATCCGATG-3'(正向)和 5'-ACATTCGATGCTCGCAAGGCT-3'(反向);和 Circ-NC 引物 5'-TACGAGACCATGAAGGAGTTGA-3'(正向)和 5'-AGCTGATGGACGAGACCATGAA-3'(反向);miR-31-5p 短干扰(si)RNA,5'-GAGTGGACTACAGCGACTTAG-3';阴性对照(NC)siRNA,5'-AGATGAAATTGTGGCTCTAAA-3'。实验中使用了 10^9 TU/mL 的慢病毒滴度;在 MCAO/R 诱导前 48 h,通过立体定位仪向小鼠脑室内注射 2.5 μL 含慢病毒的上清液。

对于 Circ0063517 过表达载体,将纯化的 PCR 产物克隆到 EcoRI 和 NotI 位点之间的 pCDH-CMV 载体(System Biosciences)中。对于 miR-31-5p 敲低构建体,将 siRNA 寡核苷酸插入 MluI 和 ClaI 限制性酶切位点之间的 pLVTHM 载体(美国 System Biosciences 公司)中。通过 DNA 测序确认构建体。在 MCAO/R 诱导前 48 h,通过立体定位仪向小鼠脑室内注射 2.5 μL 含 500 pmol 质粒^[7]。

1.5 神经功能缺损的测量

再灌注后 24 h 后进行神经功能缺损的评估^[8]。缺陷的评分标准为 0~5 分(0 分:无缺陷;1 分:对侧前肢伸展困难;2 分:不能伸展对侧前肢;3 分:对侧轻度旋转;4 分:严重盘旋;5 分:对侧下降),得分越高,表明运动障碍越严重。

1.6 三苯基氯化四氮唑(2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色和梗死面积测量

再灌注后 24 h 评估梗死面积。安乐死后,将小鼠断头并取出大脑,并立即在 -20 °C 下冷冻 6 min。然后将其切

成 2 mm 的切片,在 37 °C 下用 2% TTC 染色 30 min,并在 4% 多聚甲醛中固定。使用高分辨率数码相机(日本 SONY 公司)拍摄照片。通过从完整对侧半球的面积中减去同侧半球的非梗死组织的面积确定梗死面积。

1.7 末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记(Terminal-Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick End Labeling, TUNEL)

使用 TUNEL 凋亡检测试剂盒(上海 Beyotime 公司)评估大脑皮质中的细胞凋亡。将脑切片在二甲苯中脱蜡并用分级乙醇脱水,然后加入 100 μg/mL 的蛋白酶 K 溶液并于 37 °C 的环境下孵育 30 min。随后将切片与 TUNEL 反应混合物在 37 °C 下孵育 1 h,并使用二氨基联苯胺复染。在缺血区域中随机计数了 5 个非重叠显微视野的 TUNEL 阳性细胞数量。凋亡率是指单位面积中凋亡细胞与细胞总数的比率。

1.8 双荧光素酶报告分析

将含有 miR-31-5p 靶点的 circ0063517 3'UTRs 野生型或突变序列分别扩增并克隆到荧光素酶报告基因 pMIR 载体中。用 Lipofectamine 2000(美国 Invitrogen 公司)将 miR-31-5p 模拟物(终末浓度 50 μmol/L)和构建的 pMIR 载体(150 μg)转染到 HEK293 细胞中。转染 48 h 后,用荧光素酶检测试剂盒(上海 Beyotime 公司)检测荧光素酶活性。

1.9 定量实时聚合酶链反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR)

使用 TRIzol 试剂(美国 Life Technologies 公司)从大脑皮质组织样品中提取总 RNA。使用 HiScript Q Select RT Super-Mix(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)和茎环 RT 引物(广州 RiboBio 公司)对 RNA(2 μg)进行反转录。使用 Rotor-Gene 3000 仪器(澳大利亚 Corbett Research 公司)中 SYBR Green 进行定量实时 PCR(RT-qPCR)。将通过 RT-qPCR 确定的 CircRNA 水平标准化为 18 S 水平,将 miR-31-5p 水平标准化为 U6 水平。正向和反向引物序列如下: Circ0063517, 5'-ATTTAGCTGCGTTTCCTCTGT-3'(正向)和 5'-ATCAC AAGAGTGTCTGTGCCG-3'(反向); miR-31-5p, 5'-ACCTCC AGCCCCAGTCATCA TPG-3'(正向)和 5'-CGAAGCCCTGAG AGAAGAGGGAGT-3'(反向); U6, 5'-GGTGAGCTGTGACA ACTGGAT-3'(正向)和 5'-CCGCACCATGTCAATGATCTC-3'(反向); 18S, 5'-CAGCGTTTGCTCTCTCGTCT-3'(正向)和 5'-TCAATCAACGCCAGACACGG-3'(反向); Circ7079, 5'-

ACTTTAACCCCGCTTCAAT-3'(正向)和 5'-GCCTGTCTCTG GTTATTGTCC-3'(反向); Circ27348, 5'-ATTGAGCAAAGAG GCGATCACA-3'(正向)和 5'-CTCAGGCTCCT CCAGATGGT -3'(反向); 和 Circ4675, 5'-CCTTCAACGCTCGCATCTCT-3'(正向)和 5'-GCTGAGCATCCCGTTATCTC-3'(反向)。基因相对表达水平是通过使用 2^{-ΔΔCT}方法与内部参考进行比较来确定。

1.10 统计学方法

使用 SPSS 21.0 或 Prism 5.0 软件进行分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组之间比较采用独立样本 *t* 检验。多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 微阵列数据资料

根据微阵列数据,在 MCAO/R 后 24 h, 1224 个 circRNA 差异表达(倍数变化 > 2, $P < 0.05$),包括 503 个上调的 circRNA (38.00%)以及 759 个下调的 circRNA (62.00%)。二维分层聚类热图描述了失调的 circRNA 的表达特征(图 1A)。为了进一步验证微阵列数据,随机选择 4 个原始强度 > 300 和 > 3 倍变化的 circRNA,并通过实时 PCR 进行验证。结果发现 circRNA 的表达趋势与微阵列数据一致(图 1B、C)。研究最终选择 Circ0063517 作为进一步的靶点。

2.2 Circ0063517 过表达减轻小鼠脑 I/R 诱导的损伤

通过将 pCDH-CMV 或 circ0063517 过表达质粒注射到小鼠的侧脑室中以研究脑 circ0063517 在体内的作用。再灌注 24 h 后,用 RT-qPCR 评估皮质 circ0063517 水平。与对照组小鼠相比,在 sham 组和 MCAO/R 组中注射 circ0063517 过表达质粒的小鼠皮质中 circ0063517 均显著上调($F=15.620$ 、 21.874 , 均 $P < 0.001$; 图 2A),这与 MCAO/R 小鼠神经功能障碍评分降低有关($F=7.362$, $P=0.015$; 图 2B)。此外,与 pCDH-CMV 组相比,注射 circ0063517 过表达质粒的 MCAO/R 小鼠脑梗死面积[(39.0 ± 5.2)% vs. (24.3 ± 3.1)%]和皮质细胞凋亡[(1.0 ± 0.6)% vs. (4.2 ± 0.5)%]均显著减少($t=5.752$ 、 8.583 , 均 $P < 0.001$; 图 2C~F)。

2.3 miR-31-5p 是 circ0063517 的靶标

生物信息学分析(StarBase v. 2.0 和 circBase)揭示了

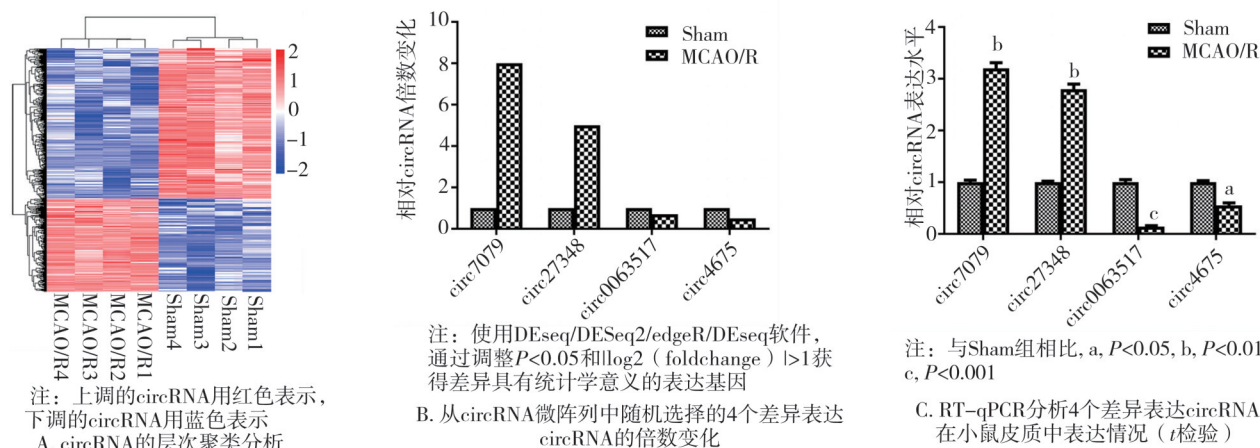


图1 MCAO/R组和Sham组小鼠中circRNA的差异表达谱($n=4, \bar{x} \pm s$)

circ0063517 中的 miR-31-5p 结合位点(图 3A)。为了确定 circ0063517 是否是 miR-31-5p 的直接靶标,将 HEK293 细胞用含有 circ0063517 wt 或 mut 和 miR-31-5p 模拟物或模拟物对照的荧光素酶报告载体共转染。与 circ0063517 mut 组相比,miR-31-5p 模拟物显著降低了 circ0063517 wt 组的荧光素酶活性($F=14.871, P<0.05$;图 3B)。为了确定在大脑 I/R 诱导的损伤是否通过调节 circ0063517 表达来改变 miR-31-5p 功能,在 I/R 前 48 h 给小鼠注射 pCDH-CMV 或 circ0063517 过表达质粒。与假手术组相比,I/R 小鼠中的 miR-31-5p 表达显著升高($P<0.01$)。与 pCDH-CMV 组相比,注射 circ0063517 过表达质粒的小鼠在 I/R 后皮质 miR-31-5p 表达显著降低($F=31.822, P<0.01$;图 3C)。

2.4 miR-31-5p 敲低对小鼠脑 I/R 诱导的损伤具有保护作用

为了检查大脑 miR-31-5p 在体内的作用,在 I/R 前 48 h 给小鼠注射 si-miR-31-5p 或 si-NC。RT-qPCR 分析证实,与对照组相比,在 sham 组和 MCAO/R 组小鼠中注射 si-miR-31-5p 可显著降低大脑中 miR-31-5p 水平($F=11.694, 15.309, 均 P<0.001$;图 4A),这与 MCAO/R 小鼠神经功能障碍的评分降低有关($F=5.226, P<0.05$;图 4B)。此外,与 si-NC 组相比,注射 si-miR-31-5p 的 MCAO/R 小鼠脑梗死面积 $[(46.0 \pm 3.9)\% \text{ vs. } (22.0 \pm 3.6)\%]$ 和皮质细胞凋亡 $[(7.6 \pm 0.5)\% \text{ vs. } (3.9 \pm 0.2)\%]$ 均显著减少($t=11.440, 17.250, 均 P<0.001$;图 4C~F)。

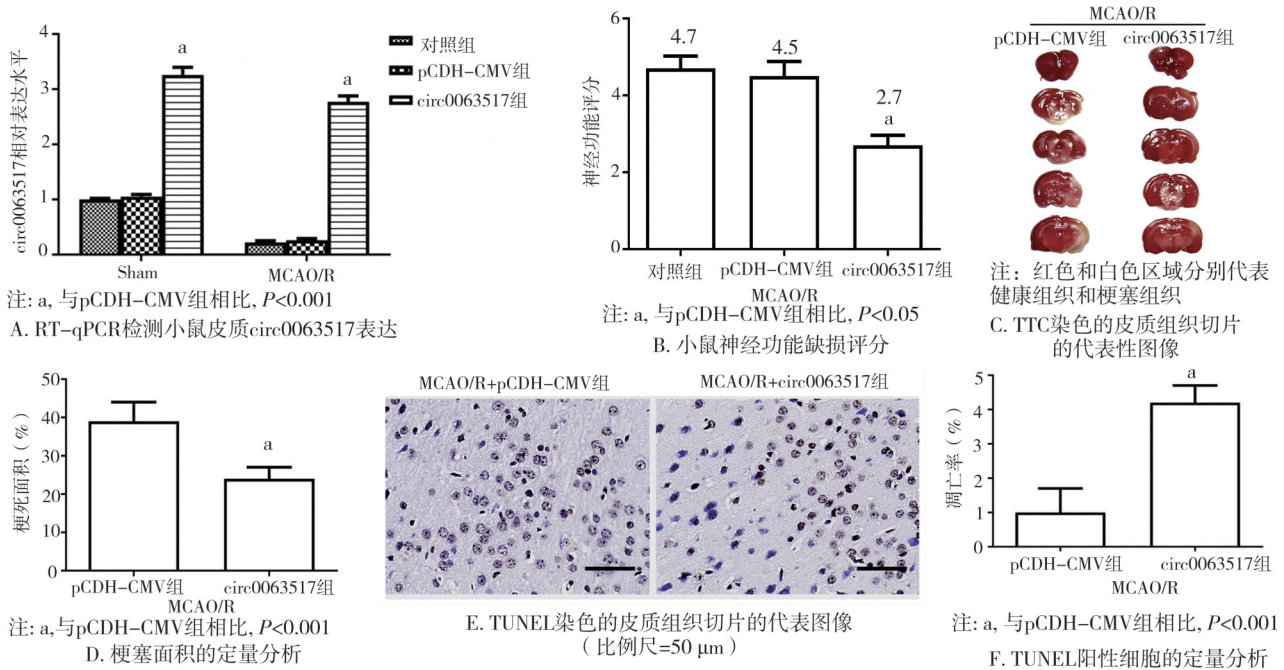
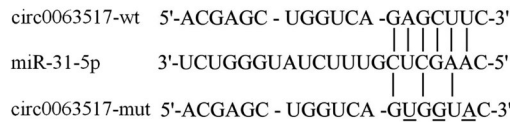


图2 Circ0063517过表达可减轻小鼠脑I/R诱导的损伤($n=5, \bar{x} \pm s$)



A. 通过StarBase v.2.0和circBase数据库显示miR-31-5p是circ0063517的靶点

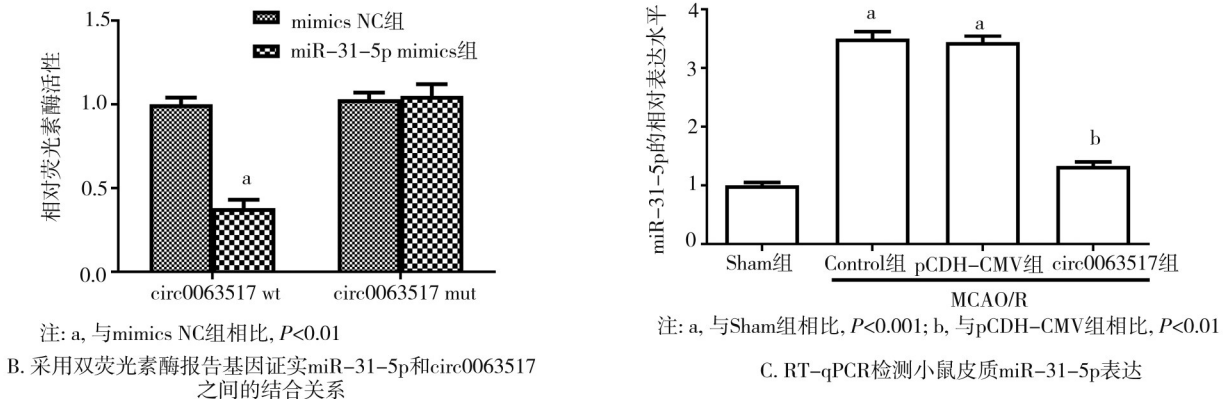


图3 circ0063517靶向miR-31-5p($n=5, \bar{x} \pm s$)

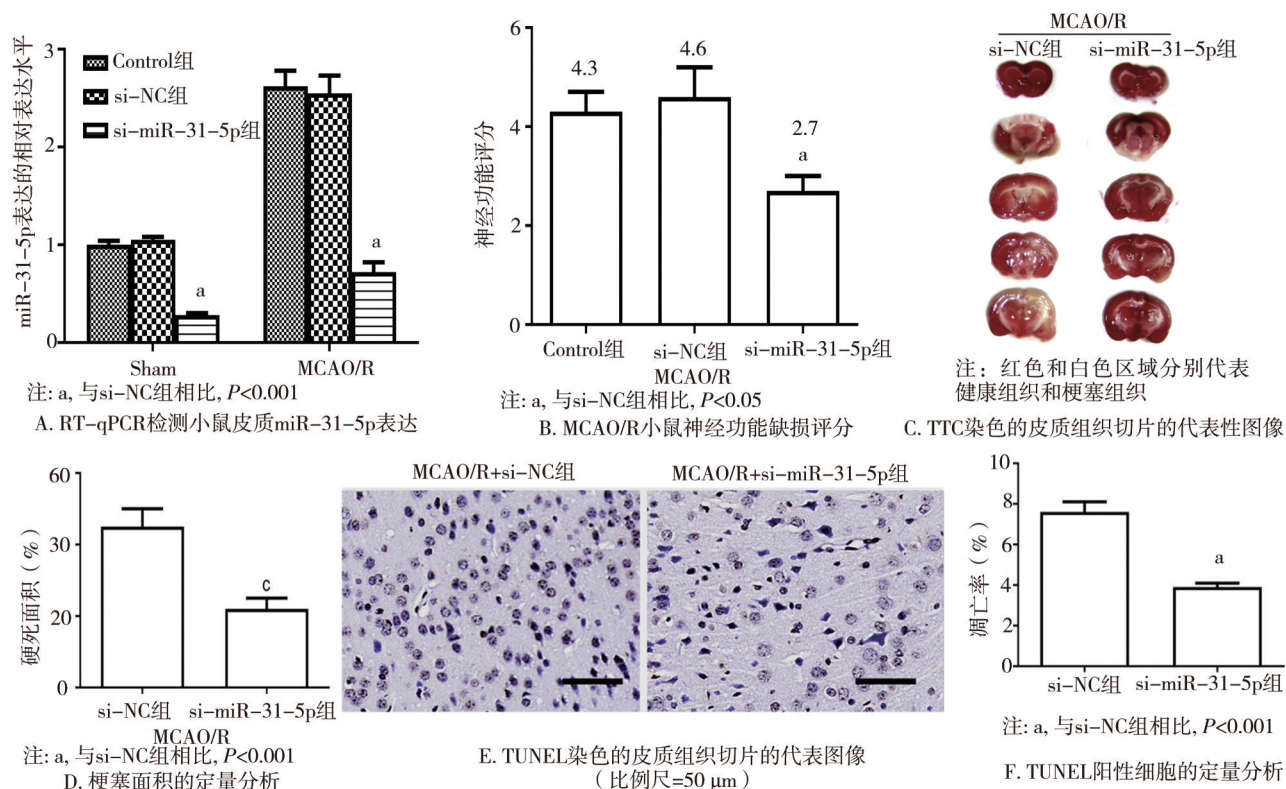


图4 miR-31-5p敲低对小鼠脑I/R诱导的损伤具有保护作用 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

3 讨论

脑卒中是人类死亡和残疾的主要原因。目前还没有开发出保护脑组织免受卒中影响的有效疗法,并且溶栓剂常导致脑缺血再灌注损伤^[9]。越来越多的证据表明,卒中后miRNA的表达谱发生改变,并且几种miRNA在缺血性病理生理中起着重要的调节作用。CircRNA可充当miRNA海绵来逆转miRNA对靶基因表达的调控作用^[3]。CircRNA参与了许多生物学过程和病理状况,例如癌症和肺动脉高压^[10-11]。特别是,近年来的研究突出了circRNA在缺血性卒中的发病机制中作为ceRNA的作用。例如,circUCK2通过充当ceRNA来靶向miR-125b-5p/GDF11信号通路,从而在体外和体内调节缺血性神经元死亡^[12]。本研究采用微阵列分析MCAO/R后24h小鼠皮质中差异表达circRNA,确定了circ0063517明显下调,并且其通过直接靶向miR-31-5p显著改善了I/R损伤。这些发现强调了ceRNAs→miRNAs→调节轴是治疗I/R的潜在靶标。

CircRNA是非编码转录物的一个很大的亚组,最近引起了人们的极大兴趣。Circ0063517首先被表征为人类子痫前期的敏感和特异性标记物,并且

KEGG富集分析显示circ0063517参与血管内皮细胞损伤修复^[13]。最近研究发现circ0063517在脊髓损伤后大鼠中呈低表达,其可通过抑制DNA损伤导致细胞周期G1/M期转变促进NSC-34运动神经元的增殖能力^[14]。在I/R损伤的发展中,circ0063517下调的机制及其其他生物学功能在很大程度上是未知的。本研究发现,在MCAO/R组中注射circ0063517过表达质粒明显改善了小鼠神经功能障碍评分,并减轻了小鼠脑梗死面积和皮质细胞凋亡。因此,circ0063517在I/R损伤的发展中起保护作用。尽管有证据表明circRNA和miRNA之间存在调节相互作用^[15-16],但尚不清楚这是否与脑I/R损伤有关。本研究通过生物信息学分析预测了circRNA-miRNA的相互作用,并在circ0063517中鉴定了miR-31-5p结合位点。荧光素酶报告分析证实circ0063517抑制了miR-31-5p的转录活性。本研究的发现证实了circ0063517的过表达能够部分抑制了I/R小鼠中miR-31-5p的表达,从而证实了其直接相互作用。此外,miR-31-5p敲低对小鼠脑I/R诱导的损伤具有保护作用。先前研究已证实,miR-31-5p敲低减轻蛛网膜下腔出血后的脑损伤和血脑屏障损伤^[17]。还有研究发现,miR-31-5p

敲低通过调节小胶质细胞 M1 的激活来抑制神经炎症^[18]。这些发现强调了 miR-31-5p 敲低的神经保护作用。

总之,本研究提供的证据表明,大脑 I/R 损伤后 circ0063517 表达下调。Circ0063517 过表达通过竞争结合 miR-31-5p 作为 ceRNA,来减轻 I/R 诱导的损伤。这些结果有助于了解 circRNA 在 I/R 损伤发展中的作用,并为其治疗提供新的靶点。然而, circ0063517 也可能有其他 miRNA 的靶向结合位点,这在本文中没有描述。因此,在将来应该探索大脑 I/R 损伤后 circ0063517 作用的更多和更进一步的机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘莉捷:研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写;刘霖:数据收集;苏清:实验技术指导;程诗雨:研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] 林斯革,陈皓,蔡雪峰,等. MiR-153 通过调控 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路改善脑缺血再灌注后的炎症反应及保护神经元功能的研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(9): 737-747.
Lin SG, Chen H, Cai XF, et al. miR-153 improves inflammatory response and protects neuron function after cerebral ischemia-reperfusion by regulating Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Immunol J, 2020, 36(9): 737-747.
- [2] 袁阳,陈怀龙,张高峰,等. 环状 RNA 在脑缺血性损伤中作用机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(1): 103-107.
Yuan Y, Chen HL, Zhang GF, et al. Study progress on the mechanism of circular RNAs in cerebral ischemic injury[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2021, 42(1): 103-107.
- [3] 高永超,王爽,王静,等. 环状 RNA 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(29): 45-47.
Gao YC, Wang S, Wang J, et al. Research progress of circular RNA in nervous system diseases[J]. China Med Her, 2020, 17(29): 45-47.
- [4] 周涛,高士豪,张伟,等. 微小 RNA-130a-3p 靶向硫氧还蛋白结合蛋白减轻缺氧/复氧心肌微血管内皮细胞的炎症反应[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(1): 83-86.
Zhou T, Gao SH, Zhang W, et al. MicroRNA-130a-3p targeting thioredoxin-interacting protein reduces the inflammatory response of myocardial microvascular endothelial cells after hypoxia reoxygenation[J]. Chin J Exp Surg, 2023, 40(1): 83-86.
- [5] Dergunova LV, Vinogradina MA, Filippenko IB, et al. Circular RNAs variously participate in coronary atherogenesis[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(8): 6682-6700.
- [6] Franke M, Bieber M, Kraft P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. Brain Behav Immun, 2021, 92: 223-233.
- [7] Wu RL, Yun Q, Zhang JP, et al. Knockdown of circular RNA tousel-like kinase 1 relieves ischemic stroke in middle cerebral artery occlusion mice and oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced N2a cell damage[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 3434-3449.
- [8] 雷爱弟,张健莉,周衡. HIF-1 α /BNIP3 信号通路在 IL-4 减轻小鼠脑缺血再灌注损伤中的作用及其与自噬的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2149-2153, 2159.
Lei AD, Zhang JL, Zhou H. Role of HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway in IL-4 attenuating cerebral ischemia-reperfusion injury in mice and its relationship with autophagy[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(10): 2149-2153, 2159.
- [9] Jiang WW, Long XQ, Li ZC, et al. The role of circular RNAs in ischemic stroke[J]. Neurochem Res, 2023, 48(9): 2607-2620.
- [10] Ostolaza A, Blanco-Luquin I, Urdáñez-Casado A, et al. Circular RNA expression profile in blood according to ischemic stroke etiology[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 34.
- [11] Wu FF, Han B, Wu SS, 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] Chen WH, Wang H, Feng J, et al. Overexpression of circRNA circUck2 Attenuates Cell Apoptosis in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via miR-125b-5p/GDF11 Signaling[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 673-683.
- [13] Ma B, Zhao HQ, Gong LL, et al. Differentially expressed circular RNAs and the competing endogenous RNA network associated with pre-eclampsia[J]. Placenta, 2021, 103: 232-241.
- [14] Qin C, Liu CB, Yang DG, et al. Circular RNA expression alteration and bioinformatics analysis in rats after traumatic spinal cord injury[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 11: 497.
- [15] Su Y, Yi YX, Li L, et al. circRNA-miRNA-mRNA network in age-related macular degeneration: From construction to identification[J]. Exp Eye Res, 2021, 203: 108427.
- [16] 袁浩桐,姜博文,李真鹏,等. 基于生物信息学构建肝细胞癌预后相关 circRNA-miRNA-mRNA 调控网络[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(5): 413-419.
Yuan HT, Jiang BW, Li ZP, et al. Construction of circRNA-miRNA-mRNA regulatory network related to liver cancer prognosis based on bioinformatics[J]. J China Med Univ, 2023, 52(5): 413-419.
- [17] Cai L, Ge BH, Xu SB, et al. Up-regulation of circARF3 reduces blood-brain barrier damage in rat subarachnoid hemorrhage model via miR-31-5p/MyD88/NF- κ B axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(17): 21345-21363.
- [18] Zhou X, Zhang JY, Li YX, et al. Astaxanthin inhibits microglia M1 activation against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-31-5p[J]. Life Sci, 2021, 267: 118943.

(收稿: 2025-03-10; 修回: 2025-05-12; 录用: 2025-06-04)

(责任编辑: 李青颖)

本文引用格式:

刘莉捷, 刘霖, 苏清, 等. 姜黄素通过诱导巨噬细胞极化促进化疗所致周围神经损伤后神经功能修复[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(2): 257-262.