

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1423-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250532

## miRNA对新生儿缺氧缺血性脑损伤保护作用的研究进展

杨光<sup>1</sup>, 郑智芳<sup>1</sup>, 张新华<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学儿科医学系, 山西 晋中 030600; 2. 山西省儿童医院 山西省妇幼保健院新生儿科, 山西 太原 030032)

**[摘要]** 缺氧缺血性脑损伤(HIBD)是导致新生儿死亡和婴幼儿神经系统功能障碍的主要原因, 是新生儿学界研究的热点。微小RNA(miRNA)参与神经发育, 其变化与HIBD病理演变存在密切关联, 但目前缺乏对miRNA在疾病不同病理阶段具体作用及其机制研究的有效整合。现综述近年有关miRNA在HIBD不同阶段的研究, 在缺氧缺血期, 一些缺氧相关miRNA的异常表达可作为新的生物学诊断指标; 而在脑水肿期, miRNA可能通过维护血脑屏障完整性, 减轻神经元肿胀和结构改变; 在脑梗死期, miRNA可抑制凋亡蛋白的表达, 提高神经元存活率, 减少脑梗死面积, 改善神经行为。miRNA在HIBD中的作用机制研究有助于为HIBD的诊疗策略研究提供新的思路。

**[关键词]** 缺氧缺血性脑损伤; 发病机制; 微小RNA; 新生儿; 神经炎症

**[中图分类号]** R272.1 **[文献标志码]** A

## Research progress in protective effect of miRNA on neonatal hypoxic-ischemic brain injury

YANG Guang<sup>1</sup>, ZHENG Zhifang<sup>1</sup>, ZHANG Xinhua<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, China; 2. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Care Hospital, Children Hospital, Shanxi Province, Taiyuan 030032, China)

**ABSTRACT** Hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) is a leading cause of neonatal mortality and neurological dysfunction in the infants, and it remains a focal point of research in neonatology. MicroRNA (miRNA) is involved in neural development, and its alterations is closely associated with the pathological progression of HIBD. However, there is a lack of effective integration of studies on the specific roles and mechanisms of miRNAs at different pathological stages of the disease. This review summarized the recent researches on miRNA in various stages of HIBD. During the hypoxic-ischemic phase, abnormal expression of certain hypoxia-related miRNA can serve as novel biological diagnostic markers. In the cerebral edema phase, miRNA may maintain the integrity of the blood-brain barrier, alleviating neuronal swelling and structural changes. In the cerebral infarction phase, miRNA can inhibit the expression of apoptotic proteins, enhance the neuronal survival rates, reduce the infarct size, and improve neurological behavior. Further research into the mechanisms of miRNA in HIBD will provide new insights for the development of

[收稿日期] 2024-10-31 [录用日期] 2024-12-20

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(〔2023〕09); 山西省科技厅自然科学研究面上项目(202203021211234)

[作者简介] 杨光(1980-), 男, 山西省原平市人, 副教授, 医学硕士, 主要从事新生儿疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 张新华, 主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: 13835107719@qq.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

diagnostic and therapeutic strategies for HIBD.

**KEYWORDS** Hypoxic-ischemic brain damage; Pathogenesis; MicroRNA; Newborn; Neuroinflammation

新生儿缺氧缺血性脑损伤(hypoxic ischemic brain damage, HIBD)是由于围生期窒息引起未成熟脑组织的缺氧缺血性损害,甚至导致新生儿死亡或婴幼儿永久性神经系统功能障碍<sup>[1-2]</sup>。然而,目前对HIBD发病机制尚未完全阐明,且缺乏特异性的治疗方法,目前的方法并未能有效阻止新生儿死亡和神经系统后遗症的发生<sup>[3-4]</sup>。因此,深入探讨HIBD的发病机制,寻找更加有效的防治方法来改善其预后具有重要意义。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有进化保守性的小分子非编码单链RNA,长度为20~25个核苷酸,主要通过与其靶基因miRNA的3'非编码区(3'UTR)互补配对来调控靶基因的表达<sup>[5]</sup>。miRNA作为转录后水平的调控因子,在真核生物的基因表达、个体发育、细胞增殖、分化与凋亡、生物进化和疾病发生等多方面起关键作用<sup>[5-7]</sup>,近年来受到学者的高度关注。研究<sup>[8-10]</sup>显示:miRNA参与神经系统发育的多个阶段,与神经元分化、脑组织发育和高级神经功能(学习和记忆等)有关,同时在HIBD的发展过程中起重要作用。国内学者分析了特定miRNA与HIBD严重程度的关联性及其作用机制<sup>[11-13]</sup>,研究<sup>[14]</sup>显示:左旋半胱氨酸(L-Cysteine, L-Cys)可以通过调节miR-9-5p/C-X-C基序趋化因子配体11(C-X-C motif chemokine ligand 11, CXCL11)通路发挥神经保护作用,在下调促炎因子表达、减少HIBD后脑梗死面积和神经元凋亡数的同时,显著改善小鼠的长期空间学习记忆功能障碍,为神经保护治疗提供了新靶点。国外研究<sup>[15-17]</sup>主要集中在HIBD差异表达的miRNA和miRNA与血脑屏障的关系及其作为治疗靶点的潜力等方面。研究miRNA在神经系统发育和HIBD病理生理过程中的作用有助于HIBD早期诊断、预后判定和靶向治疗<sup>[7]</sup>。现综述miRNA对HIBD不同阶段保护作用的研究,为该病的诊疗策略研究提供新的思路和方法。

## 1 miRNA与神经系统发育

miRNA的发现可以追溯到20世纪90年代,LEE等<sup>[18]</sup>采用遗传筛选方法观察到lin-4的转录产物通过抑制LIN-14蛋白表达参与调控线虫幼虫的发育,lin-4基因突变后幼虫仅能停留在L1期。根

据目前所鉴定的基因功能,20%~40%的miRNA参与脑组织发育,特别是中枢神经系统富含和特有的miRNA在其生长的时序及空间维度上精确地调节神经元、轴树突以及突触的分化、形成和迁移等重要过程<sup>[19]</sup>。miR-124可以在转录后水平抑制神经祖细胞中REI沉默转录因子来增强神经元特异性基因的表达,并通过下调多聚嘧啶核苷酸序列结合蛋白(polypyrimidine tract-binding protein, PTPB)的表达控制神经元分化的方向<sup>[20]</sup>。通过印迹杂交技术分析miRNA变化对脑发育的影响,研究<sup>[21]</sup>显示:从胚胎期至出生后的各阶段,miRNA表达丰度发生显著改变,其中miR-9通过神经源性基因Notch同源蛋白(neurogenic gene Notch homologous protein 1, Notch1)/发状分裂相关增强子(hairy and enhancer of split, Hes)信号通路增强神经发生和胶质形成,其表达失调会导致小鼠严重的脑发育缺陷,提示miRNA可以适时打开或关闭某些特定基因来发挥作用。基于miRNA在不同类型的神经细胞中存在差异性表达,其不仅能调控神经祖细胞的定向分化,还能维持其遗传性状和正确的形态结构,如在miRNA加工成熟过程中,dicer酶发生突变后无法形成正常的神经胚,而过表达miR-124可逆转脑损伤<sup>[22]</sup>。miR-128和miR-23分别在神经元及星形细胞中高表达<sup>[23]</sup>,let-7b过表达则抑制孤儿核受体Tailless样蛋白(tailless-related orphan nuclear receptor, TLX)生成,降低神经祖细胞、新生神经元和星形胶质细胞的增殖<sup>[24]</sup>,上述研究结果证明了miRNA可以在脑发育特定时间段促进神经元的特化并维持其特性。

miRNA作为树突棘形态和功能发育的重要调节因子,对未成熟脑的可塑性也发挥关键作用。研究<sup>[25]</sup>显示:原子力显微镜下,miR-134主要分布于海马神经树突棘颈处,其含量在形态和功能各异的树突棘之间存在差异,通过抑制肌动蛋白调节因子lim区域激酶1(lim domain kinase 1, Limk-1)miRNA的翻译,或参与改变突触结构修改突触连接的形成负向调节,从而突触传递和树突棘的大小,并与树突棘的生长和密度呈负相关关系。氧化应激过表达miR-134会导致脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平降低,损伤突触可塑性,敲除miR-134可缓解突触长

时程增强效应 (long-term potentiation, LTP) 缺陷和记忆损伤<sup>[26]</sup>。在皮层神经元的发育过程中,生长锥过表达 miR-17~miR-92 簇可靶向减少远端轴突磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 含量,控制轴突生长。位于海马神经中含量丰富的 miR-132 促进树突形成和突触整合,通过调节 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体活性下调 NR2A 翻译,增加树突脊密度,增强短时程突触可塑性,其表达下调会限制该趋势,从而影响树突正常发育,导致突触活动降低和突触棘含量减少,损害神经传递功能;miRNA 参与突触可塑性的多种层次调节,调控近 80% 的突触前/后转录,显著影响认知发育和功能的改变<sup>[27]</sup>。

## 2 miRNA 与 HIBD 病理生理过程

**2.1 miRNA 与脑缺氧缺血** 围产期不良事件造成的缺氧是 HIBD 发病的核心原因。循环血液中氧含量减少随即带来的是脑灌注降低,缺氧与缺血互为因果的恶性循环可引发其他病理机制,在构建大脑中动脉阻塞脑缺血动物模型后的最初几小时,miR-335 表达水平先降低,24 h 达到峰值后又逐渐降低,提示其表达水平改变与脑细胞原发性能量损伤到线粒体功能衰竭、再到代谢功能部分恢复的时相性相一致。因此在脑损伤后立即注射 miR-335 模拟物,24 h 给予其抑制物可以发挥神经保护作用<sup>[28]</sup>。miR-497 则通过抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 B 细胞淋巴瘤因子-w (B cell lymphoma-w, Bcl-w) 的翻译来拮抗缺氧缺血导致的神经元凋亡<sup>[29]</sup>。一项纳入 106 例 HIBD 患儿的前瞻性队列研究<sup>[30]</sup> 结果显示:缺氧与 miR-384 表达水平呈负相关关系,窒息越严重的患儿,其血清 miR-384 表达水平降低越明显,HIBD 分度和神经行为量表评分越差,促炎因子水平升高越明显。WINKLER 等<sup>[31]</sup> 进一步发现窒息新生儿脐血中存在因缺氧特异表达的 miRNA,其中亚低温治疗的新生儿中 miR-30e-5p 表达水平明显升高,中/重度 HIBD 和随访过程中出现神经发育不良结局的新生儿 miR-145-5p 表达水平明显升高,提示 miRNA 可为缺氧缺血早期疾病发展提供初步判断,有望成为鉴别亚低温治疗和不良预后的生物标志物。采用基因芯片和微阵列 2 种方法比较健康、围产窒息及 HIBD 新生儿出生 3 h 内脐血中 miRNA 表达谱,结果表明:HIBD 新生儿脐血中至少有 107 个

miRNA 表达异常,其中 miR-374a、miR-181b、miR-181a、miR-151a、miR-148a 和 miR-128-表达水平升高,miR-374a 表达水平降低,并与神经系统损伤分子生物学机制存在密切关联<sup>[32-33]</sup>。缺氧缺血自我复苏新生大鼠模型研究<sup>[34]</sup> 也证实存在 38 个差异表达的 miRNA,进一步对高度显著差异的 miRNA 分析预测其靶点 (靶基因分值 >90 分),发现 miRNA 对缺氧缺血有积极的应答,部分靶基因与 HIBD 发生、婴幼儿期中枢神经系统发育及不良预后存在高度关联,其中 miR-200 和 miR-471 家族有望成为新的生物学诊断指标。

**2.2 miRNA 与脑水肿** 脑水肿是 HIBD 早期病理改变,逆转细胞肿胀、争取更快地恢复细胞代谢功能有利于遏制脑部的进一步病理变化。miR-210 抑制紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的表达,进而破坏血脑屏障完整性,但通过侧脑室注射抗 miR-210 寡核苷酸序列 (miR-210 locked nucleic acid, miR-210-LNA) 可以减轻神经元肿胀和结构的改变,避免不可逆性脑水肿发生和神经元进入坏死阶段<sup>[35]</sup>。对水分子高效通透的水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 广泛分布于中枢神经系统,是维持血脑屏障发育和稳定的重要蛋白。miR-130a 是一种强转录抑制因子,miR-130a-LNA 可有效缓解缺氧缺血动物模型脑水肿程度,减少缺血再灌注脑梗死范围<sup>[36]</sup>。大鼠脑出血模型研究<sup>[37]</sup> 显示:miR-93 表达水平明显升高,通过下调 miR-93 可以减轻脑水肿、抑制神经元凋亡,促进脑出血大鼠神经功能的恢复,这可能与抑制 Toll 样受体-4 (toll-like receptor 4, TLR-4) 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路及促进 AQP4 表达有关。

**2.3 miRNA 与神经炎症** 炎症激活和扩散是 HIBD 发生发展的主要原因。miR-374a-5p 通过靶向负调控母体抗生物皮肤生长因子同源物 6 (small mothers against decapentaplegic family member 6, SMAD6) 基因减轻新生大鼠脑损伤,抑制小胶质细胞炎症小体复合物 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号激活,减少神经元-小胶质细胞相互作用下各类炎性介质释放,减轻氧化应激损伤<sup>[38]</sup>。双荧光素酶报告基因实验<sup>[39]</sup> 结果显示:miR-204 能够与靶基因 p53 调节的 DNA 复制抑制因子 (killin, p53-regulated DNA replication inhibitor, KLLN) 调节 DNA 复制抑制剂的 3'UTR

靶向结合,通过上调 miR-204 抑制其表达来增加沉默信息调节因子 2 相关酶 1 的活性,起到缓解线粒体损伤、抑制细胞凋亡、减轻炎症反应和氧化应激、促进神经元增殖及恢复新生大鼠神经功能的作用。在缺氧无糖刺激的 PC12 细胞中转染 miR-146b-5p 模拟物,可下调炎症因子的表达、上调抗氧化酶水平,通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路上游的白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 的活性发挥脑保护作用<sup>[40]</sup>。miR-146a 在小鼠脑缺血期明显升高,通过抑制 NF- $\kappa$ B/IRAK1 信号通路的激活减少炎症因子的产生,缓解缺血性中风后的血脑屏障渗漏<sup>[41]</sup>。针对 miRNA 与炎症的关系展开深入研究有助于了解其在疾病中的特异性作用,为该病的治疗提供新靶点。

**2.4 miRNA 与脑梗死** 细胞能量代谢衰竭和其他不可逆损伤可导致神经元坏死,引发不同程度脑梗死。动物实验<sup>[42]</sup>显示: miR-210 表达丰度与缺血性脑梗死体积呈正相关关系。miR-210 抑制剂可增加糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 蛋白表达,作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制小胶质细胞介导的炎症反应,减少神经元死亡和脑梗死面积,改善远期神经功能。miR-326 过表达降低 Delta 阿片受体 (Delta opioid receptor, DOR) 在缺氧缺血状态下的神经保护作用,沉默 miR-326 上调靶基因 DOR 能够抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cysteiny aspartate specific proteinase-3, Caspase-3) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 proteinase-3, associated X protein, Bax) 蛋白表达,提高神经细胞存活率<sup>[43]</sup>。miR-181a 拮抗剂可以抑制神经元凋亡,减轻小鼠脑梗死体积,显著改善后期的神经行为功能<sup>[44]</sup>。YU 等<sup>[45]</sup>研究显示:急性脑梗死患者血清中 miRNA-122 表达水平高于健康对照人群,这与患者的神经功能缺损程度和短期预后呈负相关关系。进一步将 miRNA-122 模拟物转染到人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 发现:细胞增殖率降低、细胞凋亡率升高。在结扎小鼠大脑中动脉前脑室内注射 miR-192-5p 可减轻炎症反应和神经元凋亡,缩小脑梗死面积,通过 miR-192-5p 靶向下调双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual specificity tyrosine

phosphorylation regulated kinase 1A, Dyrk1A) 基因表达发挥脑保护作用<sup>[46]</sup>。

### 3 展望

尽管目前围产医学和新生儿复苏技术已明显提高,但 HIBD 仍是世界范围内新生儿严重致残和死亡的重要原因。虽然该病的发生具有明确的病因,但对缺氧缺血后多种损伤机制共同参与和作用下导致大脑发育偏离正常轨迹缺乏系统且深刻的理解,以至于目前的临床诊断、治疗和预后评估缺乏有力的理论支撑。

miRNA 在 HIBD 病理阶段中的表达及其机制研究多出自动物模型,具有一定局限性。鉴于 miRNA 精细而广泛的调节功能对 HIBD 具有积极影响,未来应更加深入探讨以下问题:① miRNA 可在转录后水平调控多种基因表达,但其与疾病的确切联系有待进一步研究;② miRNA 参与多种生物活动,将其作为治疗靶标可能存在脱靶效应或其他靶基因产生不良反应,解决体内核糖核酸酶对于 miRNA 降解和穿过血脑屏障有利,目前有效递送 miRNA 面临着巨大挑战,临床转化尚需进一步研究;③ 针对疾病相关 miRNA 之间的相互作用研究较少,也有待进一步深入探讨。总之,目前相关研究多处于基础阶段,将 miRNA 作为 HIBD 的常规临床诊断标志物或治疗手段尚需更多深入研究。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

杨光参与选题设计和论文撰写,郑智芳参与文献查阅和论文修改,张新华参与论文修改。

#### [参考文献]

- [1] YANG M M, WANG K X, LIU B Y, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathogenesis and promising therapies[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(2): 2105-2122.
- [2] GANG S, JANKO J, LAMPRECHT E, et al. Significant correlation between serum biomarkers and outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. *Acta Paediatr*, 2024, 113(12): 2543-2549.
- [3] VICTOR S, ROCHA-FERREIRA E, RAHIM A, et al. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Eur J Pediatr*,

- 2022, 181(3): 875-887.
- [4] 李建华, 王燕侠, 刘倩, 等. 神经干细胞治疗新生儿缺氧缺血性脑损伤基础研究及临床应用进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(7): 441-445.
- [5] HWANG H, CHANG H R, BAEK D. Determinants of functional microRNA targeting[J]. *Mol Cells*, 2023, 46(1): 21-32.
- [6] KARGUTKAR N, HARIHARAN P, NADKARNI A. Dynamic interplay of microRNA in diseases and therapeutic[J]. *Clin Genet*, 2023, 103(3): 268-276.
- [7] PONNUSAMY V, YIP P K. The role of microRNAs in newborn brain development and hypoxic ischaemic encephalopathy[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 149: 55-65.
- [8] KIM C K, PAK T R. miRNA degradation in the mammalian brain[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(4): C624-C629.
- [9] ILIEVA M S. Non-coding RNAs in neurological and neuropsychiatric disorders: unraveling the hidden players in disease pathogenesis[J]. *Cells*, 2024, 13(12): 1063.
- [10] SUN P, HAMBLIN M H, YIN K J. Non-coding RNAs in the regulation of blood-brain barrier functions in central nervous system disorders[J]. *FLUIDS BARRIERS CNS*, 2022, 19(1): 2-39.
- [11] 张阵, 卓飞翔, 武玉猛, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病脐带血miR-374a-5p、RA B10表达及临床意义[J]. 中华全科医学, 2023, 21(10): 1702-1705.
- [12] LI S B, WAN L, ZHANG J, et al. MicroRNAs in blood as diagnostic biomarkers for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(1): 93.
- [13] 张琳, 李玥, 刘春阳, 等. 黑龙江省汉族人群新生儿缺氧缺血性脑病miRNA-210表达变化的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(1): 1-3.
- [14] ZHAO Y J, LI T, JIANG Z G, et al. The miR-9-5p/CXCL11 pathway is a key target of hydrogen sulfide-mediated inhibition of neuroinflammation in hypoxic ischemic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 1084-1094.
- [15] DAKROUB F, KOBEISSY F, MONDELLO S, et al. microRNAs as biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy: an observational cohort study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6645.
- [16] SHEN G F, MA Q Y. microRNAs in the blood-brain barrier in hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(12): 1180-1186.
- [17] PEEPLES E S. MicroRNA therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: a narrative review[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(4): 780-788.
- [18] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [19] SHARMA H, KAUSHIK M, GOSWAMI P, et al. Role of miRNAs in brain development[J]. *MicroRNA*, 2024, 13(2): 96-109.
- [20] GU X, XU X N, JIA C H, et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of neurodevelopment by miR-124[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(7): 3569-3583.
- [21] MISKA E A, ALVAREZ-SAAVEDRA E, TOWNSEND M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(9): R68.
- [22] LI W M, CHAN C M, MILLER A L, et al. Dual functional roles of molecular beacon as a microRNA detector and inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(9): 3568-3580.
- [23] ADLAKHA Y K, SAINI N. Brain microRNAs and insights into biological functions and therapeutic potential of brain enriched miRNA-128[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 33.
- [24] PONNUSAMY V, IP R T H, MOHAMED M A E K, et al. Neuronal let-7b-5p acts through the Hippo-YAP pathway in neonatal encephalopathy[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1143.
- [25] FAN C Q, ZHU X Z, SONG Q Q, et al. miR-134 modulates chronic stress-induced structural plasticity and depression-like behaviors *via* downregulation of *Limk1/cofilin* signaling in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 364-376.
- [26] HUANG W D, LIU X B, CAO J, et al. miR-134 regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating CREB signaling[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 821-829.
- [27] QIAN Y, SONG J L, OUYANG Y M, et al. Advances in roles of miR-132 in the nervous system[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 770.
- [28] LIU F J, KAUR P, KAROLINA D S, et al. miR-335 regulates *hif-1 $\alpha$*  to reduce cell death in both mouse cell line and rat ischemic models[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128432.
- [29] YIN K J, DENG Z, HUANG H R, et al. miR-497 regulates neuronal death in mouse brain after transient focal cerebral ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(1): 17-26.
- [30] 王彤, 杨国颖, 赵凯红, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病

- 血清miR-384与炎症反应、神经行为的相关分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(2): 22-27.
- [31] WINKLER I, HEISINGER T, HAMMERL M, et al. MicroRNA expression profiles as diagnostic and prognostic biomarkers of perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. Neonatology, 2022, 119(2): 204-213.
- [32] CASEY S, GOASDOUE K, MILLER S M, et al. Temporally altered miRNA expression in a piglet model of hypoxic ischemic brain injury [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10): 4322-4344.
- [33] LOONEY A M, WALSH B H, MOLONEY G, et al. Downregulation of umbilical cord blood levels of miR-374a in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 167(2): 269-273.
- [34] 王丽敏, 顾燕妮, 郁兰, 等. 缺氧缺血自然复苏的新生大鼠模型中外周血miRNA的差异表达[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(21): 1636-1641.
- [35] MA Q Y, DASGUPTA C, LI Y, et al. microRNA-210 suppresses junction proteins and disrupts blood-brain barrier integrity in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1356.
- [36] SEPRAMANIAM S, YING L K, ARMUGAM A, et al. microRNA-130a represses transcriptional activity of aquaporin 4 M1 promoter [J]. J Biol Chem, 2012, 287(15): 12006-12015.
- [37] SHANG Y J, DAI S J, CHEN X J, et al. microRNA-93 regulates the neurological function, cerebral edema and neuronal apoptosis of rats with intracerebral hemorrhage through TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2019, 18(22): 3160-3176.
- [38] CHEN Z, HU Y, LU R F, et al. microRNA-374a-5p inhibits neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy *via* regulating NLRP3 inflammasome targeted Smad6[J]. Life Sci, 2020, 252: 117664.
- [39] CHEN R L, WANG M X, FU S P, et al. microRNA-204 may participate in the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy through targeting KLLN [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3299-3306.
- [40] YANG G, ZHAO Y. Overexpression of miR-146b-5p ameliorates neonatal hypoxic ischemic encephalopathy by inhibiting IRAK1/TRAF6/TAK1/NF- $\alpha$ B signaling [J]. Yonsei Med J, 2020, 61(8): 660-669.
- [41] CHU B, ZHOU Y D, ZHAI H, et al. The role of microRNA-146a in regulating the expression of IRAK1 in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(6): 611-617.
- [42] 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.
- [43] WANG X, ZHOU H, CHENG R, et al. Role of miR-326 in neonatal hypoxic-ischemic brain damage pathogenesis through targeting of the  $\delta$ -opioid receptor [J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 51.
- [44] KIM M, LEE Y, LEE M. Hypoxia-specific anti-RAGE exosomes for nose-to-brain delivery of anti-miR-181a oligonucleotide in an ischemic stroke model [J]. Nanoscale, 2021, 13(33): 14166-14178.
- [45] YU X J, ZHANG T, WEI Z Z, et al. Abnormal expression of miRNA-122 in cerebral infarction and related mechanism of regulating vascular endothelial cell proliferation and apoptosis by targeting CCNG1 [J]. Clinics (Sao Paulo), 2023, 78: 100199.
- [46] HE W, MENG D L, YANG D, et al. miRNA-192-5p targets Dyrk1a to attenuate cerebral injury in MCAO mice by suppressing neuronal apoptosis and neuroinflammation [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2023, 61(4): 217-230.