MiR-34a 和 BDNF 在糖尿病伴缺血性脑卒中的研究进展

所艳博　赵 玲　潘 毅（通讯作者）
昆明医科大学第二附属医院内分泌科，云南 昆明 650000

摘要：缺血性脑卒中是导致全球人口死亡和残疾的主要原因之一。糖尿病是动脉粥样硬化和脑血管疾病的独立危险因素，二者患病率与日俱增，且预后极差。缺血后适应是一种在脑卒中后通过反复的血流中断及再灌注来减轻组织缺血损伤的方法。研究发现 miR-34a 和 BDNF 在糖尿病伴缺血性脑卒中神经功能恢复中发挥重要作用。基于糖尿病版缺血性脑卒中病情重、预后差，且缺乏有效治疗手段，因此本研究将着重谈谈 miR-34a、BDNF 在缺血性卒中的神经功能恢复中的作用机制，以期为该疾病找到新的治疗手段。

关键词：miR-34a；BDNF；缺血性脑卒中；糖尿病；缺血后适应

0 引言

缺血性脑卒中（Ischemic Stroke）是一种由于脑血循环障碍导致脑血管堵塞或严重狭窄，导致脑组织缺血、缺氧，引发脑组织死亡的疾病，是全球范围内导致成人死亡和残疾的主要原因之一，近几年在我国有年轻化的趋势[1]。糖尿病是缺血性脑卒中发病、复发、致残、致死的重要危险因素，且糖尿病患者发生脑卒中的风险是非糖尿病人群的 2 到 4 倍。根据目前的指南，包括静脉溶栓和血管内介入取栓的再灌注治疗已被推荐为治疗急性缺血性卒中最有效的策略，但上述治疗具有严格的时间窗，并且只有一小部分人可以接受再灌注治疗，血液再通后又面临着再灌注损伤，因此寻找一种新的方法来改善缺血性中风患者的预后仍迫在眉睫。

1 miR-34a 和 BDNF 的生物学特性

miRNA 是一类短小的 RNA 分子，可以通过调控基因表达来影响细胞功能。miR-34a 属于 miRNA 家族在缺血性脑卒中的作用机制包括增加血脑屏障（Blood-Brain Barrier，BBB）的通透性、抑制线粒体功能、调节炎症反应和促进细胞凋亡等多种机制加重脑组织损伤[2]。

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）是一种分泌型蛋白，在神经发育过程中，能够促进周围和中枢神经系统特定神经元群体的存活和分化，参与轴突生长、发育以及树突细胞生长和形态的调节，纤溶酶（PLG）能将其前体 proBDNF 转化为成熟的 BDNF（mBDNF）。酪氨酸激酶 B（Tropomyosin receptor kinase B，TrkB）是一种在神经发育中发挥关键作用的跨膜受体蛋白，是 BDNF 的特异性受体。细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族的成员，有助于将细胞外信号传递到细胞内蛋白质。DNF 与 TrkB 结合后形成同型二聚体激活胞内区域，引起 TrkB 自身磷酸化作用增强，激活 BDNF/Trkb/Akt、BDNF/Akt/CREB 等多条通路，最后在 CAMP 反应元件结合蛋白（CREB）的丝氨酸位点激活 CREB,CREB 通过增加 BDNF 基因及抗凋亡蛋白基因 BCL-2 的表达，来促进缺血区域神经细胞生存[3-4]。

2 miR-34a 和 BDNF 在糖尿病与脑卒中交叉路径中的作用

2.1 miR-34a 在糖尿病和缺血性脑卒中的作用

根据最近的研究，miR-34a 在糖尿病和缺血性卒中后显著升高，并且与卒中后的恢复过程密切相关，miR-34a 的升高似乎通过影响线粒体功能来增加卒中后血脑屏障（BBB）的通透性。此外，miR-34a 表达上调，还可通过靶向作用激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ，调控转化生长因子 β1、结缔组织生长因子、炎症因子等，发挥其促纤维化作用，促进糖尿病血管病变的进展[5]。

2.2 miR-34a 和 BDNF 在糖尿病和缺血性脑卒中的调控机制

miR-34a 在胰岛 β 细胞中表达，通过与 3'-磷酸肌醇依赖性激酶 1（PDK1）的 mRNA 结合，抑制了 PDK1 的表达，影响胰岛 β 细胞的分泌。研究表明 PDK1 是 PI3K/Akt 信号通路中的关键上游激酶，BDNF 通过与 TrkB 结合，依次激活 TrkB、PI3K、PIP3、PDK1，激活后的 PDK1 能够在 Akt 蛋白的 Thr308 位点进行磷酸化，使 Akt 的部分激活。随后，mTORC2 在 Ser473 位点发生磷酸化使剩余部分的 Akt 被激活，从而实现 Akt 的完全激活，发挥调控细胞的生长、增殖、存活、代谢等多种生理过程[6]。BDNF

及其前体 proBDNF 和 mBDNF 在神经变性疾病和糖代谢障碍中可能通过不同的信号通路诱导神经元的存活或凋亡。研究表明糖尿病中，细胞存活的 mBDNF/proBDNF 比值降低，而通过内皮素受体抑制作用可以改善这一比例，为海马细胞提供神经保护,进一步得出 proBDNF 和 mBDNF 水平这可能影响神经元和内皮细胞的功能[7]。

2.3 缺血后适应对神经功能的保护机制

研究发现，缺血后适应显著增加了半影区 BDNF 的表达，BDNF 通过激活其受体 TrkB，能促进其下游信号序列 ERK1/2 的磷酸化，此外还证明缺血后适应能够直接增加 p-CREB 和 p-ERK 1/2 的表达，能够发挥对缺血性卒中患者神经功能保护作用[8]。还有研究通过探讨远端肢体缺血处理（包括预处理和后处理）在脑缺血后神经保护中的作用，文章指出，远端肢体缺血处理通过多种机制促进神经发生和血管生成，改善脑缺血后的神经功能。该机制包括：远端肢体缺血处理通过激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路，促进神经干细胞的增殖和分化，还可通过上调 VEGF 等血管生成因子的表达，促进血管生成[9]。综上所述，BDNF 促进卒中患者神经细胞存活和神经保护主要来自 TrkB 激活的两条信号通路：PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路，PI3K/Akt 通路发挥抗凋亡和促存活作用，MAPK/Ras 信号级联调节神经元分化过程中的蛋白质合成，也是 ERK 1/2 和 CREB 激活所必需的。这两条通路激活后会进一步激活 CREB 介导的促存活基因转录，从而保护神经元免于凋亡，而凋亡是直接导致脑卒中时神经元细胞死亡和脑损伤的关键事件。

2.4 miR-34a 与 BDNF 在缺血后适应中的作用

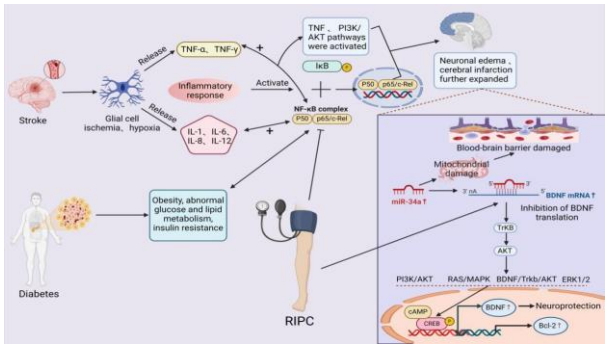

图 1　BDNF 和 miR-34a 在糖尿病伴缺血性脑卒中的调节机制

miR-34a 在缺血性脑卒中后显著上升，miR-34a 增加后可通过对线粒体功能的负面影响来增加中风后的血脑屏障（BBB）通透性，而线粒体功能的强度对于限制细胞旁通透性和维持 BBB 结构完整性至关重要。缺血后适应通过抑制 miR-34a 水平，使 BDNF 表达升高，激活 TrkB，进一步激活其下游信号 ERK，形成 BDNF-TrkB-ERK 信号通路，从而减轻脑损伤，改善神经功能[10]。缺血后适应能够促进神经元存活和恢复，增加 BDNF 的产生，促使 ERK1/2 和 CREB 磷酸化，从而激活 ERK1/2 和 CREB 信号通路，可以进一步减少缺血组织的梗死的梗死体积，稳定脑血流紊乱，并减轻神经元凋亡[11]。

3 结论

综上所述，miR-34a 和 BDNF 在糖尿病和脑卒中的交叉路径中通过多种机制发挥作用，包括调控胰岛素分泌、影响神经保护、参与炎症反应和细胞凋亡等。这些作用机制为糖尿病和脑卒中的治疗提供了新的靶点和潜在的治疗策略。而 RIPC 通过激活 BDNF-TrkB-ERK 等信号通路减少缺血组织的梗死体积，稳定脑血流紊乱，并减轻神经元凋亡。此外在脑卒中合并糖尿病中，RIPC 通过抑制 miR-34a 水平，使 BDNF 表达升高，激活其受体 TrkB，形成 BDNF-TrkB-ERK 信号通路，发挥神经保护作用。由于 BDNF 在 RIPC 中具有重要作用，调节 BDNF 的表达或其信号通路可能为脑卒中的治疗提供新的策略。但 miR-34a 与 BDNF 之间的相互作用可能非常复杂，涉及多种分子和信号通路，目前研究可能尚未完全揭示它们之间的所有联系，并且上述研究的多局限在于动物中进研究，临床研究是否安全可靠暂无证明，未来的研究将进一步深入 miR-34a 和 BDNF 在神经系统功能相关疾病的临床研究，为缺血性卒中治疗找到更好的治疗方案。

参考文献：

[1]金艳,迟柏娇,刘晶等.青年缺血性脑卒中的病因及危险因素分析[J].智慧健康 2023,22(5):678-689.

[2]刘凤,熊静.BDNF 对中枢神经系统疾病作用的研究进展[J].生物学杂志 2023,30(4):456-467.

[3]闫桂柳,郭旺,杨雪萍等.脑卒中后抑郁大鼠海马星形胶质细胞脑源性神经营养因子及其受体的表达变化[J].中华老年心脑血管病杂志 2023,25(4):425-428.

[4]郁迪,莫绪明.PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路在缺血性脑损伤中的保护作用[J].医学综述.2015,21(2):210-213.

[5]侯崇,肖斌.缺血性脑卒中合并 2 型糖尿病患者入院早期血糖波动对脑神经功能缺损的影响[J].中国卫生工程学 2025,24(1):104-106.

[6]谭娇,苏湲淇,徐晓玉等.血脑屏障结构与功能及缺血性中风损伤机制的研究进展[J].现代医药卫生 2024,40(16):2820-2825。

[7]曹传勇,唐伟雄,陈煜森等.血清脑源性神经营养因子水平与 2 型糖尿病认知功能障碍的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(9):1237-1239.

[8]朱亚军,李晓果,雷兴伟等.远端肢体缺血处理对脑缺血后神经保护作用的研究进展[J].中华神经医学杂志,2024,23(11):1234-1245.

[9]曾友才唐绍军.miR-34a、sirt1 与急性缺血性脑卒中患者侧支循环及预后的关系[J].浙江中西医结合杂志,2023,33(12):1101-1104.

[10]安贵良,孙岩,刘子琨等.远隔缺血后适应对缺血性脑卒中患者有效性及安全性的研究进展[J].中国现代医生,2023,61(7):96-99.

[11]徐霞,徐琳琳,王艺.远端缺血后处理对新生缺氧缺血性脑病小鼠组织型纤溶酶原激活物/脑源性神经营养因子通路及海马突触可塑性的影响[J].临床神经病学杂志,2022,3545):6296-300.

作者简介：所艳博（1998—），女，回族，贵州毕节人，医学硕士，主要从事糖尿病相关研究工作。

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（82201475）。