

miR-146b 调控 ERK1/2-AP-1 信号通路参与糖尿病并发脑梗死大鼠模型的分子机制研究

刘伶俐¹, 魏若宣², 陈蔚¹, 孔彩霞¹, 刘志红¹ (1. 武汉市第一医院 / 武汉市中西医结合医院内分泌科, 武汉 430022; 2. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830000)

摘要: 目的 探究 miR-146b 是否可通过调控细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 活化蛋白-1 (AP-1) 信号通路参与糖尿病并发脑梗死 (DM-CI) 大鼠的脑损伤过程。方法 将 80 只 SD 大鼠随机分为假手术组、DM-CI 组、低表达 miR-146b 组和抑制 ERK1/2 组, 每组 20 只。美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分衡量大鼠脑功能。RT-qPCR 检测大鼠脑组织中 miR-146b, ERK1/2, AP-1 的 mRNA 水平; Western blotting 检测大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 的蛋白水平; TTC 染色检测大鼠脑梗死体积; H&E 染色检测大鼠脑组织病理学变化。血糖仪检测大鼠随机血糖水平。结果 与假手术组相比, DM-CI 组大鼠脑组织中 miR-146b, ERK1/2, AP-1 的 mRNA 表达水平显著增加, 差异具有统计学意义 ($t=10.86, 15.62, 9.87$, 均 $P<0.05$); ERK1/2, AP-1 的蛋白水平增加, 差异具有统计学意义 ($t=11.18, 23.81$, 均 $P<0.05$); NIHSS 评分、随机血糖水平增加 ($t=44.49, 30.02$, 均 $P<0.05$); 脑梗死体积增加 ($t=51.05, P<0.05$), 脑组织结构紊乱且疏松, 部分细胞周围间隙可见水肿。与 DM-CI 组相比, 低表达 miR-146b 组大鼠脑组织中 miR-146b, ERK1/2, AP-1 mRNA 表达水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=38.00, 20.03, 24.25$, 均 $P<0.05$); ERK1/2, AP-1 蛋白表达减少, 差异具有统计学意义 ($t=12.30, 26.70$, 均 $P<0.05$); NIHSS 评分减少、随机血糖水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=38.11, 33.77$, 均 $P<0.05$), 脑梗死体积减少 ($t=16.70, P<0.05$), 脑组织损伤及水肿程度改善。抑制 ERK1/2 组大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 的蛋白及 mRNA 表达水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=13.61 \sim 38.00$, 均 $P<0.05$), 大鼠 NIHSS 评分、随机血糖水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=16.48, 26.61, P<0.05$)。结论 miR-146b 可通过调控 ERK1/2/AP-1 通路参与 DM-CI 大鼠的脑功能结构损伤过程。

关键词: 糖尿病并发脑梗死; 微小 RNA-146b; 调控细胞外调节蛋白激酶; 活化蛋白-1

中图分类号: R-332 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-135-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.025

Molecular Mechanism of miR-146b Regulating ERK1/2-AP-1 Signaling Pathway Involved in the Rat Model of Diabetes Complicated with Cerebral Infarction

LIU Lingli¹, WEI Ruoxuan², CHEN Wei¹, KONG Caixia¹, LIU Zhihong¹ (1. Department of Endocrinology, Wuhan No.1. Hospital / Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: **Objective** To explore whether miR-146b can participate in the brain injury process of diabetic rats with cerebral infarction (DM-CI) by regulating the extracellular regulatory protein kinase (ERK1/2)-activated protein-1 (AP-1) signaling pathway. **Methods** 80 SD rats were randomly divided into sham operation group, DM-CI group, low miR-146b expression group and ERK1/2 inhibition group, with 20 rats in each group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score measures brain function in rats. The mRNA levels of miR-146b, ERK1/2 and AP-1 in rat brain tissue were detected by RT-qPCR. Western blotting detected ERK1/2, AP-1 protein levels in rat brain tissue. TTC staining was used to detect cerebral infarction volume in rats. H&E staining was used to detect brain histopathological changes. Random blood glucose levels were detected by glucose meter in rats. **Results** Compared with sham operation group, mRNA expression levels of miR-146b, ERK1/2 and AP-1 in brain tissue of rats in DM-CI group were significantly increased, with statistically differences ($t=10.86, 15.62, 9.87$, all $P<0.05$). ERK1/2 and AP-1 protein levels increased, with statistically differences ($t=11.18, 23.81, P<0.05$). NIHSS score increased and random blood glucose level increased ($t=44.49, 30.02$, all $P<0.05$), and increased cerebral infarction volume ($t=51.05, P<0.05$), the structure of brain tissue was disorganized and loose, and edema can be seen in the pericellular space. Compared with the DM-CI group, the mRNA expression levels of miR-146b, ERK1/2 and AP-1 in the brain tissue of rats with low expression of

基金项目: 湖北省卫健委课题基金项目 (WJ2023M122), 武汉市卫健委科研项目 (WX18B01)。

作者简介: 刘伶俐 (1983-), 女, 主治医师, 研究方向: 内分泌代谢, E-mail: menguanliao424056@163.com。

miR-146b were decreased, with statistically differences ($t=38.00, 20.03, 24.25$, all $P<0.05$). the protein expression of ERK1/2 and AP-1 decreased, and the differences were statistically significant ($t=12.30, 26.70$, all $P < 0.05$). NIHSS score and random blood glucose level were decreased, with statistically differences ($t=38.11, 33.77$, all $P<0.05$), cerebral infarction volume decreased ($t=16.70, P<0.05$), the degree of brain tissue injury and edema was improved, and the expression levels of ERK1/2 and AP-1 protein and mRNA in brain tissue of rats inhibited by ERK1/2 were decreased, with statistically differences ($t=13.61 \sim 38.00$, all $P<0.05$), the NIHSS score of rats was decreased, and the random blood glucose level was decreased, with statistically differences ($t=16.48, 26.61$, all $P<0.05$). **Conclusion** MiR-146b may be involved in brain functional and structural damage in DM-CI rats by regulating ERK1/2-AP-1 signaling pathway.

Keywords: diabetes complicated by cerebral infarction; miR-146b; extracellular regulatory protein kinase; activated protein-1

糖尿病 (DM) 是全球主要死亡原因之一, 如果不加以治疗, 可能会导致严重的并发症, 如视网膜病变、截肢、心血管疾病和神经性疾病^[1]。现阶段全球 DM 发病率呈上升趋势, 每年每 10 万人中有 3.73 例^[2]。DM 是脑梗死 (cerebral infarction, CI) 的主要危险因素, 可直接诱发或加重脑血管损伤。糖尿病并发脑梗死占脑血管病的 85%, 其死亡率是其他脑损伤患者的 24 倍且复发率较高, 预后较差^[3]。因此, 研究 DM 并发 CI (DM-CI) 的病理机制至关重要^[4-5]。研究表明, 长链非编码 RNA (lncRNA) 和微小 RNA (miRNA) 对 DM 的发病机制具有重要影响, 其中 miR-21, miR-30d, miR-148a-3p, miR-146b 和 miR-486 呈高水平^[6]。槲碱可通过 miR-146b 途径减轻肝胰岛素抵抗, 从而改善 DM^[7]。抑制 miR-146b 可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路, 降低氧化应激水平和减少脑组织凋亡, 在 CI 大鼠中发挥保护作用^[8]。这提示我们 miR-146b 在 DM-CI 患者的脑损伤过程可能具有重要作用, 具体的分子机制需要深入探究。调控细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulatory protein kinase 1/2, ERK1/2)、活化蛋白-1 (activated protein-1, AP-1) 在 DM 小鼠各个脏器组织中表达明显异常, 且调节 ERK/AP-1 通路可抑制 T2DM 的冠状动脉再狭窄^[9-10]。此外, ERK1/2-AP-1 信号通路参与缺血性脑损伤过程^[11-12]。miR-146b 可调控 ERK1/2 参与子宫内膜异位症的发病过程^[13]。然而, miR-146b 是否可通过调控 ERK1/2-AP-1 信号通路改善 DM-CI 脑损伤, 未见报道。本研究通过建立 DM-CI 大鼠模型, 基于 ERK1/2-AP-1 信号通路探究 miR-146b 在 DM-CI 导致的脑损伤过程中的分子机制, 以期为临床中治疗 DM-CI 提供新的研究思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 80 只 SPF 级 SD 大鼠, 购自北京贝优生物科技有限公司。动物饲养环境干燥舒适, 大鼠自由进食进水, 本研究经动物伦理委员会批准, 实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使用规定。

1.2 试剂与仪器 ERK1/2 抗体, AP-1 抗体 (武汉

三鹰生物技术有限公司); GAPDH 抗体 (美国 Affinity 生物技术公司); 链脲佐菌素 (STZ), H&E 染色试剂 (碧云天生物技术有限公司); Vitisin A (美国 MCE 公司); GA-3 型血糖测试仪 (长沙三诺生物公司); 病理组织切片机 (上海徕卡显微系统贸易有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及模型建立: 将 80 只 SPF 雄性, 6 ~ 8 周龄, 体质量 160 ~ 180g 的 SD 大鼠 (北京贝优生物科技有限公司), 简单随机分为假手术组、DM-CI 组、低表达 miR-146b 组和抑制 ERK1/2 组, 每组 20 只。DM-CI 组、低表达 miR-146b 组及抑制 ERK1/2 组大鼠高糖高脂饲料 (67% 大鼠维持饲料 + 10% 猪油 + 20% 蔗糖 + 2.5% 胆固醇 + 0.5% 胆酸钠) 喂养 4 周, 造模前禁食 12 h, 使用枸橼酸钠缓冲液配 35mg/kg 的 STZ (冰上操作, 现配现用) 并腹腔注射, 第 3 天尾静脉取血, 若随机血糖连续 7 天 $> 16.7\text{mmol/L}$, 则糖尿病模型成功建立。禁食 8h 后行大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 术, 即将大鼠麻醉后于颈正中切开长 1cm 切口并用镊子钝性分离出右侧颈总、颈外和颈内动脉, 将右侧的颈总、颈外动脉的近心端用缝合线结扎, 颈内动脉使用动脉夹夹闭, 在距三叉口约 5mm 处的颈总动脉壁上剪开一小口, 将栓线插入颈内动脉并松开动脉夹, 用缝合线结扎颈内动脉及颈总动脉, 将剖开位置消毒、抗感染处理后逐层将组织缝合, 若大鼠清醒后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分的分数达到 1 ~ 3 分, 则 DM-CI 模型成功复制。假手术组大鼠以普通饲料喂养, 并同时腹腔注射枸橼酸钠缓冲液 (按体质量计算注射剂量), 且按以上相同的步骤将大鼠颈部血管进行分离但不插入栓线, 之后的操作与 DM-CI 组的干预步骤相同。低表达 miR-146b 组在进行上述步骤前 30 min 于大鼠侧脑室注射 miR-146b 慢病毒, 构建低表达 miR-146b 大鼠 ($10\mu\text{l}$)。抑制 ERK1/2 组在造模前 30min 腹腔注射 Vitisin A (10mg/kg)。

1.3.2 RT-qPCR 检测脑组织中 miR-146b, ERK1/2,

AP-1 的 mRNA 水平：提取脑组织中总 RNA 量，逆转录为 cDNA。采用 PCR 仪扩增 cDNA，参照试剂盒说明书设置程序为 95℃ 变性 10min，然后 95℃

变性 15s，60℃ 退火 20s，72℃ 延伸 40s，共 28 个循环，以 GAPDH 为内参，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 miR-146b，ERK1/2，AP-1，GAPDH mRNA 表达。

表 1 miR-146b, ERK1/2, AP-1, GAPDH 引物序列

基因	上游引物	下游引物
miR-146b	5'-GCCTAAAGCCCTGGAATGCAAA-3'	5'-CCCAGCTTGACGTGCAATGCAT-3'
ERK1/2	5'-ATTCCGACAATGACCCGTAGCG-3'	5'-CCATGGCTAGCCATGCGTAGAAG-3'
AP-1	5'-ATTCAGGTGCAGTGCCAATGCG-3'	5'-GGTATCCCGATTAGCAGTGAAT-3'
GAPDH	5'-CCCTAAGGCTTTAAAGTTAGCA-3'	5'-ATTACCTGGACCATCCTGCGACG-3'

1.3.3 NIHSS 评分衡量大鼠脑功能：待大鼠麻醉清醒后采用 Zea Longa 5 分制法进行评分^[10]。

1.3.4 Western blotting 检测大鼠脑组织 ERK1/2, AP-1 的蛋白水平：收集各组大鼠脑组织并提取总蛋白，将各组蛋白浓度使用 BCA 试剂盒检测，配置合适的体系，高温将蛋白变性处理，置于 -20℃ 备用。提前配置合适浓度的凝胶块，向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳，电泳条件为：120v 30min，80v 1h。预先配置转膜液进行预冷，将电泳结束的凝胶与 PVDF 膜按照一定顺序置于转膜夹中进行转膜，转膜条件为 80v 1h，转膜后浸入快速封闭液中封闭，PBST 清洗 10min/3 次，分别孵育 ERK1/2, AP-1, GAPDH 抗体，PBST 清洗 10min/3 次，室温孵育对应的二抗，PBST 清洗 10min/3 次，使用发光液进行曝光，最后使用 Image J 软件分析。

1.3.5 TTC 染色检测大鼠脑梗死体积：待大鼠麻醉后小心剖取整个大脑，置于 -20℃ 冰箱中 20 min，将嗅球、小脑、脑干等部分结构去除，将剩余脑组织切成厚度约 1~2 mm 的冠状片后浸入 2g/dl TTC 溶液染色和 4g/dl 多聚甲醛进行固定，最后测量各组大鼠脑梗死体积。

1.3.6 H&E 染色检测大鼠脑组织病理学变化：将制作结束的各组大鼠脑组织切片，64℃ 烘烤 10min，依次在二甲苯和上行梯度酒精中进行透明、脱水。将脑组织切片水化后先滴加苏木素染液 3min，放入水中反蓝，然后在细小流水下持续冲洗 15min，滴加适量伊红染液 3min，依次浸入下行梯度酒精和二甲苯中进行脱水透明，滴加中性树脂盖上盖玻片，此过程避免产生气泡影响观察，最后镜下观察拍照。

1.3.7 血糖仪检测大鼠随机血糖水平：将各组大鼠麻醉后，尾静脉采血，使用血糖仪在同一时间检测各组大鼠随机血糖水平，每只大鼠重复三次，取平均值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，GraphPad 9.0 软件进行绘图。计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，符合正态性、方差齐性的数据采用单因素方差分析，多组间比较采用 One-way ANOVA 检验，两两比较采用 LSD-t 检验，为控制总体 I 型错误采用 Bonferroni 法进行多重性校正，检验

水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 低表达 miR146b 对 DMCI 大鼠脑组织中 ERK1/2, AP1 表达水平的影响 见表 2。与假手术组相比，DM-CI 组大鼠脑组织中 miR-146b, ERK1/2, AP-1 的 mRNA 表达水平显著增加，($t=10.86, 15.62, 9.87$)，ERK1/2, AP-1 蛋白表达增加 ($t=11.18, 23.81$)，差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)；与 DM-CI 组相比，低表达 miR-146b 组大鼠脑组织中 miR-146b, ERK1/2, AP-1 的 mRNA 表达水平显著减少 ($t=38.00, 20.03, 24.25$)，ERK1/2, AP-1 蛋白表达减少 ($t=12.30, 26.71$)，差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 2 各组大鼠脑组织中 miR146b, ERK1/2, AP-1 mRNA 及蛋白表达水平 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

项目	假手术组	DM-CI 组	低表达 miR-146b 组
miR-146b	1.00 ± 0.00	2.53 ± 0.40	1.27 ± 0.06
ERK1/2 mRNA	1.00 ± 0.00	3.17 ± 0.35	1.77 ± 0.15
AP-1 mRNA	1.00 ± 0.00	2.87 ± 0.50	1.40 ± 0.10
EPK1/2 蛋白	1.00 ± 0.00	2.27 ± 0.35	1.34 ± 0.13
AP-1 蛋白	1.00 ± 0.00	6.30 ± 0.46	2.81 ± 0.30

2.2 低表达 miR-146b 对 DM-CI 大鼠 NIHSS 评分及随机血糖水平的影响 见表 3。与假手术组相比，DM-CI 组大鼠 NIHSS 评分、随机血糖水平增加，差异具有统计学意义 ($t=44.49, 30.02$ ，均 $P<0.05$)；与 DM-CI 组相比，低表达 miR-146b 组大鼠 NIHSS 评分、随机血糖水平减少，差异具有统计学意义 ($t=38.11, 33.77$ ，均 $P<0.05$)。

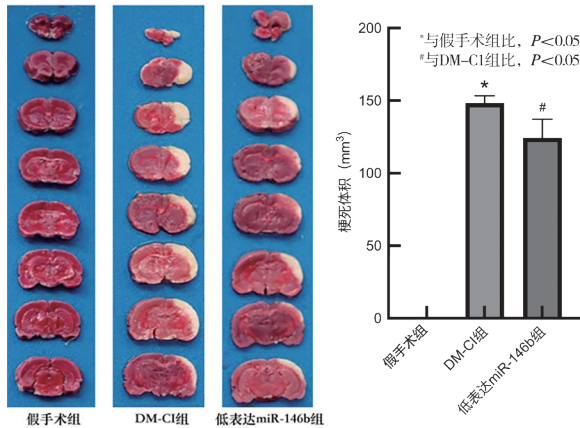
表 3 各组大鼠 NIHSS 评分及随机血糖水平 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

项目	假手术组	DM-CI 组	低表达 miR-146b 组
NIHSS 评分(分)	0.00 ± 0.00	2.86 ± 0.11	1.54 ± 0.07
随机血糖水平(mmol/L)	5.44 ± 0.24	25.15 ± 1.45	18.43 ± 0.95

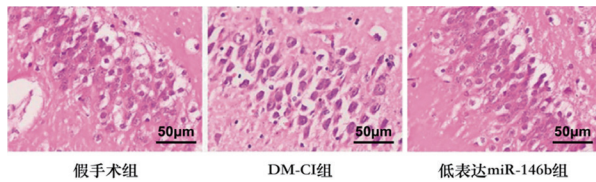
2.3 低表达 miR-146b 对 DM-CI 大鼠脑梗死体积及脑组织病理学结构的影响 见图 1。与假手术组相比，DM-CI 组大鼠脑梗死体积增加，差异具有统计学意义 ($t=51.05, P<0.05$)，脑组织结构紊乱且疏松，部分细胞周围间隙可见水肿；与 DM-CI 组相比，低表达 miR-146b 组大鼠脑梗死体积减少，差异具有统计学意义

义 ($t=16.70, P<0.05$), 脑组织损伤及水肿程度改善。

A.



B.



A. TTC 染色法检测大鼠脑梗死体积; B. H&E 染色检测大鼠脑组织病理学结构

图1 各组大鼠脑梗死体积及脑组织病理学结构 ($n=10$)

2.4 抑制 ERK1/2 对 DM-CI 大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 表达水平的影响 见表4。与假手术组相比, DM-CI 组大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 蛋白及 mRNA 表达水平显著增加, 差异具有统计学意义 ($t=11.18, 23.81; 15.45, 41.57$, 均 $P<0.05$); 与 DM-CI 组相比, 抑制 ERK1/2 组大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 蛋白及 mRNA 表达水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=38.00, 13.97; 15.12, 13.61$, 均 $P<0.05$)。

表4 各组大鼠脑组织中 ERK1/2, AP-1 蛋白及 mRNA 表达水平 ($n=10, \bar{x}\pm s$)

项目	假手术组	DM-CI 组	抑制 ERK1/2 组
ERK1/2 蛋白	1.00 ± 0.00	2.27 ± 0.35	1.27 ± 0.06
AP-1 蛋白	1.00 ± 0.00	6.30 ± 0.46	2.83 ± 0.35
ERK1/2 mRNA	1.00 ± 0.00	3.13 ± 0.35	1.33 ± 0.15
AP-1 mRNA	1.00 ± 0.00	7.20 ± 0.30	3.60 ± 0.46

2.5 抑制 ERK1/2 对 DMCI 大鼠 NIHSS 评分、血糖水平的影响 见表5。与假手术组相比, DM-CI 组大鼠 NIHSS 评分、随机血糖水平增加, 差异具有统计学意义 ($t=34.22, 44.43$, 均 $P<0.05$); 与 DM-CI 组相比, 抑制 ERK1/2 组大鼠 NIHSS 评分、随机血糖水平减少, 差异具有统计学意义 ($t=16.48, 26.61$, 均 $P<0.05$)。

3 讨论

DM 及其相关并发症是发病率高的代谢疾病, 导致健康和生活方式差。口服低血糖和外源性胰岛素补充是目前最常见的治疗策略, 只能产生暂时的

血糖控制, 而不是治愈疾病及其并发症^[14-15]。DM 是 CI 的主要危险因素, 可直接诱发或加重脑血管损伤, 当 DM-CI 时死亡率将显著增加且预后更差^[16]。本研究结果显示, DM-CI 大鼠认知能力降低, 脑组织出现明显病理损伤, 这与既往研究保持一致。然而, 关于其损伤机制尚未完全阐明。因此, 深入研究 DM-CI 进程中的分子机制至关重要。

表5 各组大鼠 NIHSS 评分及血糖水平 ($n=10, \bar{x}\pm s$)

项目	假手术组	DM-CI 组	抑制 ERK1/2 组
NIHSS 评分 (分)	0.00 ± 0.00	2.80 ± 0.14	1.39 ± 0.15
随机血糖水平 (mmol/L)	5.59 ± 0.06	24.62 ± 0.96	14.67 ± 0.96

miRNA 对 DM 的发病机制有重要影响。miR-126, miR-222-3p, miR-182, let-7b-5p 和 miR-1-3p 在 T2DM 患者的不同生物来源中已被证明下调, miR-146b, miR-486 等呈相反的趋势^[6]。HUTNY 等^[17] 研究显示, miR-146b 可作为儿童 T2DM 发展分级的重要指标。CUI 等^[18] 研究表明, miR-146b 参与改善肥胖和 T2DM 的病理过程。此外, miR-146b 在 CI 大鼠体内被上调, 在 CI 的发病及治疗过程中具有重要作用^[8]。然而, 关于 miR-146b 在 DM-CI 中的保护机制尚未阐明。我们的研究显示, DM-CI 大鼠脑组织中 miR-146b 呈高水平, 这与既往研究保持一致。抑制 miR-146b 可改善大鼠血糖水平, 减少脑损伤。这提示我们, miR-146b 在 DM-CI 中发挥重要作用。

ERK1/2-AP-1 信号通路参与膀胱癌、乳腺癌、糖尿病、缺血性脑梗死等多种疾病发生发展过程^[19-21]。LI 等^[22] 研究表明, TGN-020 可通过抑制 ERK1/2 通路缓解缺血性脑梗死引起的炎症和细胞凋亡。MOHAMMED 等^[23] 研究表明, 抑制 p-ERK1/2 可改善脑缺血再灌注患者海马组织的损伤。MA 等^[24] 发现, 抑制 ERK1/2 信号通路可缓解糖尿病小鼠中性粒细胞外陷阱的形成。AP-1 在 DM 及 CI 中具有重要作用^[8,25]。miR-146b 可调控 ERK1/2 参与子宫内膜异位症的发病过程^[13], 也可调控 AP-1 参与癌细胞增殖过程^[26]。然而, miR-146b 是否可调控 ERK1/2-AP-1 信号通路参与 DM-CI 脑损伤过程尚未阐明。本研究结果显示, DM-CI 大鼠脑组织中 ERK1/2-AP-1 通路被激活, 低表达 miR-146b 可下调该通路。为了进一步研究 miR-146b 与 ERK1/2-AP-1 通路的潜在联系, 我们通过抑制 ERK1/2 发现 DM-CI 大鼠脑组织中 ERK1/2-AP-1 通路被下调, 脑损伤与血糖水平改善。

综上所述, miR-146b 在 DM-CI 过程中具有重要作用, 低表达 miR-146b 可通过下调 ERK1/2-AP-1 信号通路改善 DM-CI 大鼠的脑功能及脑组织病理损伤。然而, 本研究只是初步阐明 miR-146b 可调控 ERK1/2-AP-1 通路参与 DM-CI 过程, 关于

ERK1/2-AP-1 通路具体的作用机制仍需进行探究, 本研究将为治疗 DM-CI 提供新的研究思路。

参考文献:

- [1] CLOETE L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management[J]. Nursing Standard, 2022, 37(1): 61-66.
- [2] BALOOCH HASANKHANI M, MIRZAEI H, KARAMOOZIAN A. Global trend analysis of diabetes mellitus incidence, mortality, and mortality-to-incidence ratio from 1990 to 2019[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 21908.
- [3] XIA Mingyu, YE Zankai, SHI Yanfeng, et al. Curcumin improves diabetes mellitus-associated cerebral infarction by increasing the expression of GLUT1 and GLUT3[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(1): 1963-1969.
- [4] LÜ Yifei, XI Yujie, ZHANG Liu, et al. Cerebral ischemia-induced gene expression changes in diabetic mice from acute to subacute stage [J]. Brain Research, 2024, 1825: 148737.
- [5] ZHOU Hengjun, WANG Xiaoyi, WANG Liqing, et al. Interfering TRIB3 protects the blood brain barrier through PI3K/Akt pathway to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetes mellitus mice[J]. Chemo-Biological Interactions, 2024, 387: 110807.
- [6] TAHERI M, EGHTEDARIAN R, GHAFOURI-FARD S, et al. Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus[J]. Archives of Physiology and Biochemistry, 2023, 129(2): 526-535.
- [7] SUI Miao, JIANG Xiaofei, SUN Hongping, et al. Berberine ameliorates hepatic insulin resistance by regulating microRNA-146b/SIRT1 pathway [J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy, 2021, 14: 2525-2537.
- [8] YANG Ren, ZENG Chen. Protective effects of miR-146b in cerebral infarction via targeting SIRT1/FOXO1 signaling pathway[J]. Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France), 2023, 69(12): 156-162.
- [9] LY H T, PHAM K D, LE P H, et al. Pharmacological properties of Ensete glaucum seed extract: novel insights for antidiabetic effects via modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and MAPK signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 320: 117427.
- [10] ZHOU Chaoxi, WANG Fujun, MA Hongfang, et al. Silencing of FOS-like antigen 1 represses restenosis via the ERK/AP-1 pathway in type 2 diabetic mice[J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2021, 18(6): 14791641211058855.
- [11] BAI Fei, HU Nan, YANG Ran, et al. Tongmai granules improve rat hippocampal injury by regulating TLR4/MyD88/AP-1 signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 285: 114874.
- [12] ZABLOCKA B, DLUZNIIEWSKA J, ZAJAC H, et al. Opposite reaction of ERK and JNK in ischemia vulnerable and resistant regions of hippocampus: involvement of mitochondria[J]. Molecular Brain Research, 2003, 110(2): 245-252.
- [13] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, TAHERI M. Role of non-coding RNAs in the pathogenesis of endometriosis [J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 1370.
- [14] 颜海峰, 吴小红, 林欲庆, 等. miR-582-5p 靶向调控 FOXO1 对新生大鼠缺血缺氧性脑病神经元损伤的影响 [J]. 天津医药, 2024, 52(4): 356-361.
- YAN Haifeng, WU Xiaohong, LIN Yuqing, et al. Effect of miR-582-5p targeting regulation of FOXO1 on neuronal damage in neonatal rats with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Tianjin Medical Journal, 2024, 52(4): 356-361.
- [15] SUN Yaoxiang, TAO Qing, WU Xueqin, et al. The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 756581.
- [16] ZHANG Limei, WU Yanhui, QIU Lili, et al. Elevated levels of serum β 2-glycoprotein I/oxidized low-density lipoprotein complexes are associated with cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Medical Science Monitor, 2018, 24: CLR1232-1240.
- [17] HUTNY M, HOFMAN J, ZACHURZOK A, et al. MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity-a systematic review[J]. Pediatric Obesity, 2022, 17(6): e12880.
- [18] CUI Xianwei, YOU Lianghui, ZHU Lijun, et al. Change in circulating microRNA profile of obese children indicates future risk of adult diabetes. [J]. Metabolism, 2018, 78: 95-105.
- [19] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 2 型糖尿病肾病患者外周血 micorRNA-155 水平与肾小球滤过率的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 12-16.
- SHEN Weixing, TANG Jiabin, FU Peng. Correlation between microRNA-155 level in peripheral blood and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 12-16.
- [20] TSAI T F, LIN Jifan, LIN Y C, et al. Cisplatin contributes to programmed death-ligand 1 expression in bladder cancer through ERK1/2-AP-1 signaling pathway[J]. Bioscience Reports, 2019, 39(9): BSR20190362.
- [21] 李阳, 包刚. LncRNA UCA1 介导 Raf/MEK/ERK 信号通路调控乳腺癌细胞生物学作用的机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 40-45.
- LI Yang, BAO Gang. Mechanism of lncRNA UCA1 mediating Raf/MEK/ERK signaling pathway to regulate the biological effects of breast cancer cells[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 40-45.
- [22] LI Xiaohong, XIE Zhouxi, ZHOU Qian, et al. TGN-020 alleviate inflammation and apoptosis after cerebral ischemia-reperfusion injury in mice through glymphatic and ERK1/2 signaling pathway[J]. Molecular Neurobiology, 2024, 61(2): 1175-1186.
- [23] MOHAMMED R A, SAYED R H, EL-SAHAR A E, et al. Insights into the role of pERK1/2 signaling in post-cerebral ischemia reperfusion sexual dysfunction in rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2022, 933: 175258.
- [24] MA Huike, YAO Wentao, PENG Bing, et al. Mercury-containing preparations attenuate neutrophil extracellular trap formation in mice and humans through inhibiting the ERK1/2 pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 321: 117421.
- [25] TAN Yongshun, CAO Huaimin, LI Qingfei, et al. The role of transcription factor Ap1 in the activation of the Nrf2/ARE pathway through TET1 in diabetic nephropathy[J]. Cell Biology International, 2021, 45(8): 1654-1665.
- [26] PHUONG N T T, KIM S K, IM J H, et al. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 13902-13916.

收稿日期: 2024-03-07

修回日期: 2024-06-17