

miRNA在颅内动脉瘤中的研究进展

尹丽倩¹ 武丽丽² 丁砚生^{2*} 姜海杰¹ 王成东^{2*}

(¹潍坊医学院医学检验学院, 潍坊 261053; ²潍坊市人民医院, 潍坊 261021)

摘要 颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)是因颅内动脉血管损伤等因素导致局部血管壁扩张引起的疾病, 其起病隐匿, 多无明显临床症状, 若诊断不及时, IA破裂后会导致蛛网膜下腔出血, 严重危害人类的身心健康。IA的发病机制尚不完全清楚, 仍需进一步探讨。近年来发现, miRNA参与IA的发病机制, 在它的形成、生长和破裂过程中发挥着重要的作用, 这在动脉瘤破裂的早期预测、诊断及预后等方面有着巨大的潜在应用价值, 故可作为理想的识别颅内动脉瘤或预测其破裂的分子生物标志物。该文综述了miRNA在血管病理生理过程中的作用, 探讨miRNA在颅内动脉瘤的形成、破裂及破裂后导致的蛛网膜下腔出血中的潜在价值, 旨在为颅内动脉瘤的早期诊断、临床治疗和预后检测提供新依据。

关键词 颅内动脉瘤; 微小核糖核酸; 蛛网膜下腔出血; 分子生物标志物

Research Progress of miRNA in Intracranial Aneurysm

YIN Liqian¹, WU Lili², DING Yansheng^{2*}, JIANG Haijie¹, WANG Chengdong^{2*}

(¹College of Medical Laboratory Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;

²Weifang People's Hospital, Weifang 261021, China)

Abstract IA (intracranial aneurysm) is a vascular wall dilation caused by intracranial artery vascular injury and other factors. The onset is insidious, and most of them have no obvious clinical symptoms. If they are not diagnosed in time, they will lead to subarachnoid hemorrhage, which seriously endangers human physical and mental health. The pathogenesis of IA is not fully understood and needs to be further explored. In recent years, it has been found that miRNAs are involved in the pathogenesis of IA and play an important role in their formation, growth and rupture. It has great potential application value in the early prediction, diagnosis and prognosis of aneurysm rupture. Therefore, it can be used as an ideal molecular biomarker to identify intracranial aneurysm or predict its rupture. This paper reviews the role of miRNAs in vascular pathophysiology, and explores the potential value of miRNAs in the formation, rupture and subarachnoid hemorrhage caused by intracranial aneurysms, in order to provide a new basis for the early diagnosis, clinical treatment and prognosis of intracranial aneurysms.

Keywords intracranial aneurysm; miRNA; subarachnoid hemorrhage; molecular biomarker

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)是威胁人类身心健康的重要疾病, 起病隐匿, 多无明显临床症状, 若诊断不及时, 其破裂后导致的蛛网膜下腔出血

具有高致死、致残风险^[1-2]。目前认为其发病机制主要包括血管内皮功能障碍、内膜增生、血管平滑肌细胞表型调节、动脉粥样硬化、免疫炎症反应以及

收稿日期: 2022-02-21 接受日期: 2022-04-06

山东省自然科学基金(批准号: ZR2020MH379)和潍坊市科技发展计划(批准号: 2020YX056)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0536-8192334, E-mail: zlz1990@163.com; Tel: 13475677666, E-mail: 1005874645@qq.com

Received: February 21, 2022 Accepted: April 6, 2022

This work was supported by the Shandong Province Natural Science Gene Surface Project (Grant No.ZR2020MH379), and the Weifang City Science and Technology Development Plan Project (Grant No.2020YX056)

*Corresponding authors. Tel: +86-536-8192334, E-mail: zlz1990@163.com; Tel: +86-13475677666, E-mail: 1005874645@qq.com

由此导致的血管细胞丧失和细胞外基质降解^[3]。

miRNA是长度为21~25个核苷酸的非编码单链RNA,可与靶mRNA的3'非翻译区(3'-UTR)结合,抑制转录后翻译,发挥基因表达调控作用^[4]。近年来,miRNA已成为多种疾病的分子生物标志物,但目前颅内动脉瘤中的大多数研究仍处于初级阶段,研究者们认为miRNA参与了颅内动脉瘤形成、发展和破裂等各个阶段的调控。本文综述了miRNA在颅内动脉瘤病理生理学过程中的调节作用,探讨了miRNA在颅内动脉瘤的检出、破裂风险预测及预后三方面的研究进展,旨在为颅内动脉瘤的诊断及治疗提供新的思路。

1 miRNA概述及生物学功能

人类基因组计划研究结果表明,在人类基因中只有不到2%的RNA编码蛋白质,其余均为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)。非编码RNA虽缺乏编码蛋白质的能力,但却能通过转录和转录后水平调控基因表达,在多种疾病的生理和病理过程中起着至关重要的作用,ncRNA包括长非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)和环状RNA(circRNA)^[5]。其中miRNA是一种短的、高度保守的单链内源性非编码RNA,通常在18~22个核苷酸处被RNaseIII Dicer切割为成熟形式^[6],它能够通过干扰mRNA的翻译起始或降解在转录后水平抑制基因表达,并在许多生物过程的遗传途径中发挥关键的调节作用^[7]。

研究表明,miRNA是一系列生物过程的关键调节因子,与一些脑血管性疾病的发病显著相关,尤其在颅内动脉瘤中,miRNA与血管重塑、血管内炎症反应、血管平滑肌细胞凋亡和增殖等生理病理过程密切相关,具有重要的调控作用^[8]。另外,miRNA较其他非编码RNA,在血浆或血清中更稳定,且更容易被检测到,即使经过冻存和解冻之后,仍具有较高的稳定性^[9]。因此,miRNA可能在诊断、治疗颅内动脉瘤中具有更为重要的临床应用价值。

2 miRNA在血管病理生理过程中的作用

研究发现,miRNA广泛表达于各个组织和器官,它不仅在调控正常血管发育及血管新生中具有重要作用,而且可通过多种机制(如介导JAK/STAT、MAPK、ERK、自噬等)参与血管内炎症反应、血

管平滑肌细胞的调节及血管重塑等过程,从而在颅内动脉瘤的形成及破裂中发挥着极其重要的作用。血管内炎症可引起一系列生化反应^[10],导致血管平滑肌细胞的凋亡,其过度凋亡可引起血管壁重塑,最终导致颅内动脉瘤的发生和破裂^[11]。因此,研究血管病理生理过程中miRNA表达调控及其靶基因,将会有助于我们进一步理解miRNA在血管中的功能及作用机制。

2.1 miRNA与血管炎症反应

目前的研究发现,一些miRNA可以参与炎症反应,在多种细胞信号通路中发挥更为重要的调控作用,且可以通过影响各种介质(JAK/STAT、MAPK、NF- κ B、ERK、p38等)的功能来抑制炎症反应^[5]。研究发现:miR-155作为一种主要的炎症反应性miRNA,具有免疫细胞特异性和高度诱导性;miR-448-3p的过度表达能够下调巨噬细胞介导的炎症反应。二者在动脉瘤发生发展过程中均发挥重要作用^[3]。c-Jun N末端激酶(JNK)信号通路是MAPK信号通路的重要组成部分,近年来发现JNK信号通路在体内与细胞凋亡和炎症反应相关,CHEN等^[12]利用小鼠颅内动脉瘤模型发现,miR-21可以通过JNK信号通路诱导炎症相关因子(IL-6、TNF- α)的产生,从而导致颅内动脉瘤的形成与破裂。此外,miR-25、miRNA-17-5p、miRNA-20b-5p、miRNA-425-5p、miRNA-27a-3p、miRNA-22-3p和miRNA-139-5p也与炎症和免疫细胞浸润有关,具体的机制仍需进一步研究^[13]。可见,炎性相关miRNA在动脉瘤炎性机制中具有重要的作用,筛选出关键miRNA进行相关研究,miRNA可在将来作为抑制动脉瘤进展或破裂的药物靶点。

2.2 miRNA与血管平滑肌细胞功能调节

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是血管中主要的细胞成分,其增殖、凋亡、迁移及表型调控均与颅内动脉瘤密切相关。许多miRNA不仅能够直接调控VSMCs的表型转化,还可以通过与特异性靶点结合影响VSMCs的功能,因此进一步分析VSMCs表型转化相关的miRNA及相关信号分子,探讨它们的分子调控机制,可为颅内动脉瘤分子机制的研究提供帮助。

正常生理情况下,miRNA可调节多种信号通路和细胞过程,并参与细胞间通讯。miRNA在病变组织中差异表达,可以被释放到循环中。miRNA通过

调节VSMCs和内皮细胞的功能,如增殖、迁移、凋亡和ECM蛋白的合成/分泌,在血管疾病中发挥关键作用。据报道,平滑肌细胞的表型调节发生在动脉瘤形成之前的早期阶段,与正常脑动脉的收缩表型相比,脑动脉瘤壁中的VSMC转变为合成表型。miR-34a是第一个被发现的直接受p53调控的miRNA。越来越多的证据表明,miR-34a通过调节上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抑制肿瘤的发生。最近有研究表明,miR-34a在IA患者中表达下调,miR-34a通过靶向CXCR3和MMP-2调节颅内动脉瘤血管平滑肌细胞的表型^[14];此外,研究表明,自噬在血管平滑肌细胞表型和生存能力的调节中起着关键作用^[15]。许多miRNA可以通过调控自噬进而调节VSMCs的功能,从而促进颅内动脉瘤的形成、破裂^[16-19]。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是自噬介导的细胞增殖和迁移的重要调节因子,miR-4735以HIF-1依赖的方式参与VSMCs的表型调节,miR-4735靶向HIF-1的3'非翻译区,在IA组织中miR-4735表达下调导致HIF-1激活,进而促进自噬介导的SMC增殖和迁移,反之miR-4735的表达上调抑制了HIF-1的表达和HIF-1介导的自噬,从而导致SMC增殖和迁移能力降低^[20]。可见miR-4735通过调节自噬促进平滑肌细胞增殖和迁移,在IA的表型调节中发挥重要的作用。此外,与健康组织相比,IA组织中的miR-4735表达显著下调,表达水平与疾病的严重程度高度相关。同样miR-29b也可以调节自噬参与血管平滑肌细胞的表型调节,IA患者血清中miR-29b的下调通过激活ATG14,诱导VSMCs表型调节,进而在IA的形成、生长和破裂中发挥作用^[16]。此外,miR-29b的过度表达降低了TGF- β 1的表达和Smad3的磷酸化水平,miR-29b通过靶向其mRNA的3'-UTR,下调TGF- β 1的表达,并通过TGF- β 1/Smad3信号通路调节细胞迁移和增殖^[21]。

2.3 miRNA与血管重塑

研究表明,miRNA与动脉管壁重塑的多个方面有关^[22],其中一些miRNA调节血管重塑过程,如血管生成。有些miRNA可以通过调节血管生成相关细胞的增殖、分化、凋亡、迁移和导管形成,在调控血管生成过程中发挥着不可替代的作用。

研究发现,miR-143/145、miR-221/222、miR-126和miRNA-155等参与了血管重塑的调节,miR-143/145、miR-21和miR-126已被证实可在血管重塑过

程中起到保护作用。基于miRNA在血管生成中的表达和功能的研究,miRNA主要分为两类:一类是通过靶向基因调节血管生成的miRNA,另一类是可通过促血管生成因子或抗血管生成因子调控的miRNA^[23]。miR-126在血管生成中具有上述双重作用,它主要在血管内皮细胞中表达,在正常发育和损伤愈合过程中与血管生成高度相关,VEGF是最重要的血管生成因子之一。目前已经发现有多种miRNAs可以通过调节VEGF发挥作用,刺激新血管的生成。miR-126还可通过直接抑制血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)促进内皮细胞的血管生成。YANG等^[24]通过GO和KEGG分析发现,miR-126可通过多条信号通路(如MAPK信号通路、ErbB信号通路、甲状腺激素信号通路等)调控VEGF的生成进而发挥调控血管生成的作用,同时研究者们采用RT-PCR验证,miR-126在IA患者血清中高度表达,并且它的高度表达可能与瘤体的大小呈正相关,得出miR-126表达水平增加可以促进血管生成并扩大病变。在随后的研究中发现,miR-126可以促进内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的增殖/迁移并增强血管生成能力^[25]。此外,miR-126还可以与多个mRNAs结合,并可以在多种途径中发挥调节作用,具体的途径仍需经进一步研究。

3 miRNA在颅内动脉瘤的形成和破裂中的作用

近年来,研究者们通过微阵列芯片和高通量测序从颅内动脉瘤组织和患者血浆、血清中筛选出一些差异表达的miRNA,进一步的研究发现它们与颅内动脉瘤的形成、破裂和进展密切相关。目前发现,miR-370-3p、miR-205、miR-331-3p、miR-155-5p及miR-143/145簇可能参与颅内动脉瘤的形成。miR-370-3p在脑动脉瘤组织中表达水平增加,进而抑制KDR蛋白,通过靶向脑动脉瘤中的KDR/AKT信号通路抑制VSMC增殖,从而参与颅内动脉瘤的形成^[6];miR-205的高度表达可能通过降低血管平滑肌细胞的活性和下调抗炎性肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的表达而促进颅内动脉瘤的形成^[26];miR-331-3p在体内通过NF- κ B信号通路下调TNF- α 和CD14的表达,控制VSMCs表型调节从而抑制IA的形成^[27];TAM衍生的外显子miR-155-5p可

以通过GREM1促进IA的形成^[28]。另外较低水平的miR-143/145簇血浆水平可能也与IA的形成有关^[29]。

另外, miR-21、miR-29、miR-146a-5p、miR-200a-3p可能参与颅内动脉瘤的破裂。JIN等^[30]研究表明, miRNA-21可能对颅内血管壁具有保护作用, 并且miRNA-21的显著低表达水平对动脉瘤破裂具有警示作用, 显著抑制IA患者血清中miRNA-21可为动脉瘤破裂提供诊断价值; miR-29a、miR-146a-5p的高度表达与颅内动脉瘤的破裂、Hunt-Hess水平显著相关^[31-33]; 研究者们认为它们是动脉瘤破裂的有用预测因子, miR-29a还可能通过调节线粒体凋亡途径促进IA的进展^[31]。另一研究表明, IA患者血清中miR-29b的表达水平显著下降, 且破裂组的miR-29b水平明显低于未破裂组^[14], 可见miR-29b也与IA破裂有关; MEEUWSEN等^[34]使用RT-PCR鉴定了三种特异性循环miRNA, 即miR-183-5p、miR-200a-3p和miR-let-7b, 结果显示, miR-200a-3p的表达水平仅在动脉瘤蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)患者中升高, 而在IA患者中没有升高, 这表明miR-200a-3p可能影响IA的破裂。

4 miRNA与颅内动脉瘤破裂后出血

SUPRIYA等^[35]通过研究动脉瘤蛛网膜下腔出血(aSAH)患者和健康对照者血浆中miRNA的表达谱, 初步分析显示有76个差异表达的miRNA, 对其中的8个miRNA(包括3个上调和5个下调miRNA)进行RT-PCR分析, 发现下调的miRNA(miR-146a-5p、miR-376c-3p、miR-18b-5p、miR-24-3p、miR-27b-3p)组合比上调的miRNA(miR-15a-5p、miR-34a-5p、miR-374a-5p)组合具有更好的预测价值, 且死亡或处于植物状态的患者中下调的miR-146a-5p和miR-27b-3p的表达水平显著低于恢复良好的患者。因此, 这表明血浆miR-146a-5p和miR-27b-3p的表达可能作为aSAH病情严重程度的衡量指标且具有预后价值。他们的研究还发现, 显著降低的miR-26b、miR-199a、miR-497和miR-365可以靶向TGF- β 和MAPK信号级联中的多个基因, 从而影响炎症反应、细胞外基质和血管平滑肌细胞降解和凋亡, 最终导致血管壁降解和破裂^[36]。LAI等^[37]采用RT-PCR对健康对照组和aSAH患者发病后第三天的血清样本进行分析, 发现aSAH患者血清中miR-502-5p、miR-1297和miR-4320三种miRNA表达显著上调, 并且病情严重

及预后不良的患者血清miR-502-5p和miR-1297的表达水平显著升高。在随后的研究中, 他们进一步验证miR-502-5p、miR-1297与蛛网膜下腔出血的预后的关系, 通过测定aSAH患者在不同时间点(1、3、7、14天)和健康对照组血清中miR-502-5p和miR-1297表达水平, 发现在aSAH患者中miR-502-5p和miR-1297水平显著升高, 且血清中miR-502-5p和miR-1297的表达与aSAH的病情严重程度存在显著相关性, 可见miR-4320、miR-502-5p和miR-1297可能是aSAH诊断的潜在价值指标, 同时miR-502-5p和miR-1297可能是aSAH病情严重程度和预后不良的潜在价值指标^[38]。因此, 寻找关键的miRNA组合在aSAH诊断、评估病情严重程度及预后潜在临床价值中具有重要的意义。

5 前景与展望

由于高通量基因组技术的进步, 寻找关键的miRNA已成为可能, 并且miRNA可以作为具有潜在临床应用价值的新型分子生物标志物, 以及作为未来疾病控制和治疗的新的靶点。循环miRNA具有在外周血中表达、易采集、检测快速, 以及其表达具有组织、时空和疾病特异性, 指示某些疾病阶段或类型等优点。因此, miRNA正引起研究者的广泛关注, 并在临床应用中具有广阔的前景, miRNA有望成为新的临床诊断和预后的分子生物标志物, 为颅内动脉瘤的防治提供新的方向。但目前以miRNA作为分子生物标志物的研究中还存在一些问题, 比如miRNA检测定量分析依赖于PCR技术, 检测过程复杂, 某些药物可能会干扰miRNA的表达, 并且一些miRNA及其靶点、lncRNA、circRNA等非编码RNA与miRNA之间的生物学联系等, 在IA中尚不完全清楚, 这都需要进一步的研究。在深入了解的基础上, 单一的分子生物标志物可能不足以筛查、诊断及判断颅内动脉瘤预后, 因此, 在众多的miRNA中, 寻找不同miRNA的组合可能被视为一组预测颅内动脉瘤的分子生物标志物, 从而为患者的诊断、监测及个体化治疗提供帮助。

参考文献 (References)

- [1] 郭宁, 秦合伟. 长链非编码RNA对动脉粥样硬化炎症反应的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志(GUO N, QIN H W. Research progress in the inflammatory response of long non-coding RNA in atherosclerosis [J]. Journal of Molecular Diagnosis and Thera-

- py), 2021, 13(8): 1372-6.
- [2] LI X G, ZHAO H, LIU J H, et al. Long non-codingRNA MIAT knockdown prevents the formation of intracranial aneurysm by downregulating ENC1 via MYC [J]. *Front Physiol*, 2021, 11: 572605.
- [3] YU G, JIANG M M, ZHANG H H, et al. MicroRNA/mRNA profiling and regulatory network of intracranial aneurysm [J]. *BMC Med Genet*, 2013, 6(1): 36.
- [4] ÇAKMAK H A, DEMIR M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.
- [5] RIKHTEGAR R, MOSIMANN P J, ROTHaupt J, et al. Non-coding RNAs role in intracranial aneurysm: general principles with focus on inflammation [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119617.
- [6] HOU W Z, CHEN X L, WU W, et al. MicroRNA-370-3p inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation via targeting KDR/AKT signaling pathway in cerebral aneurysm [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1080-7.
- [7] KIKKAWA Y, OGURA T, NAKAJIMA H, et al. Altered expression of microRNA-15a and kruppel-like factor 4 in cerebrospinal fluid and plasma after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 909-16.
- [8] ZHAO M, XU L B, QIAN H. Bioinformatics analysis of microRNA profiles and identification of microRNA-mRNA network and biological markers in intracranial aneurysm [J]. *Medicine*, 2020, 99(31): e21186.
- [9] JIN H W, LI C H, GE H J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of intracranial aneurysm rupture a case control study [J]. *Biomed Central J Transl Med*, 2013, 11(1): 296.
- [10] 秦浩, 张亚波, 孙秀英, 等. 未破裂颅内动脉瘤患者血清 miR-126、miR-125b 的表达变化及意义 [J]. *山东医药* (QIN H, ZHANG Y B, SUN X Y, et al. Expression of miR-126 and miR-125b in patients with unruptured intracranial aneurysm and its significance [J]. *Shandong Medicine*), 2020, 60(19): 61-3.
- [11] LIU Z, AJIMU K, YALIKUN N, et al. Potential therapeutic strategies for intracranial aneurysms targeting aneurysm pathogenesis [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1238.
- [12] CHEN Z H, SONG S X, ZHU J M, et al. Regulatory mechanism of miR-21 in formation and rupture of intracranial aneurysm through JNK signaling pathway-mediated inflammatory response [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(7): 1834-41.
- [13] SHAN D Z, GUO X, YANG G Z, et al. Integrated transcriptional profiling analysis and immune-related risk model construction for intracranial aneurysm rupture [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 613329.
- [14] YUAN X, BIAN X, WEI W, et al. Mir-34a regulates phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells in intracranial aneurysm by targeting CXCR3 and MMP-2 [J]. *Genet Mol Biol*, 2021, 44(2): e20200124.
- [15] SALABEI J K, HILL B G. Autophagic regulation of smooth muscle cell biology [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 97-103.
- [16] SUN L Q, ZHAO M M, ZHANG J B, et al. mir-29b downregulation induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells: implication for intracranial aneurysm formation and progression to rupture [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(2): 510-8.
- [17] SUN L Q, ZHAO M M, LIU A H, et al. Shear stress induces phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells via AMPK/MTOR/ULK1-mediated autophagy [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 541-8.
- [18] PAWLOWSKA E, SZCZEPANSKA J, WISNIEWSKI K, et al. NF-KB-mediated inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. does autophagy play a role [J]? *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1245.
- [19] 张军浩, 金静华, 杨巍. 自噬调控血管平滑肌细胞功能在颅内动脉瘤形成和破裂中的作用 [J]. *浙江大学学报(医学版)* (ZHANG J H, JIN J H, YANG W. Effects of autophagy on vascular smooth muscle cell function in intracranial aneurysm formation and rupture [J]. *Journal of Zhejiang University, Medical Science*), 2019, 48(5): 552-9.
- [20] GAO G, ZHANG Y, CHAO Y J, et al. Mir-4735-3p regulates phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells by targeting HIF-1 mediated autophagy in intracranial aneurysm [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19432-41.
- [21] LI L, REN S, HAO X, et al. MicroRNA-29b inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation via targeting the TGF-B/SMAD3 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 492.
- [22] WELTEN S M, GOOSSENS E A, QUAX P H, et al. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1): 6-22.
- [23] SUN L L, LI W D, LEI F R, et al. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4568-87.
- [24] YANG F, XING W W, SHEN D W, et al. Effect of miR-126 on intracranial aneurysms and its predictive value for rupture of aneurysms [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3245-53.
- [25] TIAN Y, LI X, BAI C, et al. Mir-17-5p promotes the endothelialization of endothelial progenitor cells to facilitate the vascular repair of aneurysm by regulating pten-mediated PI3K/AKT/VEGFA pathway [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(24): 3608-21.
- [26] ZHONG Z G, WU J, YUAN K, et al. Upregulation of microRNA-205 is a potential biomarker for intracranial aneurysms. *neuroreport* [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(12): 812-6.
- [27] FAN W J, LIU Y Z, LI C Y, et al. MicroRNA-331-3p maintains the contractile type of vascular smooth muscle cells by regulating TNF- α and CD14 in intracranial aneurysm [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 164: 107858.
- [28] FENG X, PENG F, ZHANG B R, et al. Lower miR-143/145 and higher matrix metalloproteinase-9 levels in circulation may be associated with intracranial aneurysm formation and rupture: a pilot study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173: 124-9.
- [29] FENG Z Z, ZHANG X X, LI L, et al. Tumor-associated macrophage-derived exosomal microRNA-155-5p stimulates intracranial aneurysm formation and macrophage infiltration [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(22): 2265-82.
- [30] JIN H W, JIANG Y H, LIU X K, et al. Cell-free microRNA-21: biomarker for intracranial aneurysm rupture [J]. *Chin Neurosurg J*, 2020, 6(3): 141-51.
- [31] WANG W H, WANG Y H, ZHENG L L, et al. MicroRNA-29a: a potential biomarker in the development of intracranial aneurysm [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 364: 84-9.
- [32] ZHAO W J, ZHANG H F, SU J Y. MicroRNA-29a contributes to intracranial aneurysm by regulating the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2945-54.

- [33] ZHANG H L, LI L, CHENG C J, et al. Expression of mir-146a-5p in patients with intracranial aneurysms and its association with prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3): 726-30.
- [34] MEEUWSEN J A L, VAN T HOF F N G, VAN RHEENEN W, et al. Circulating microRNAs in patients with intracranial aneurysms [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176558.
- [35] SUPRIYA M, CHRISTOPHER R, INDIRA DEVI B, et al. Circulating microRNAs as potential molecular biomarkers for intracranial aneurysmal rupture [J]. *Mol Diagn Ther*, 2020, 24(3): 351-64.
- [36] SUPRIYA M, CHRISTOPHER R, DEVI B I, et al. Altered microRNA expression in intracranial aneurysmal tissues: possible role in TGF- β signaling pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 42(7): 2393-405.
- [37] LAI N S, ZHANG J Q, QIN F Y, et al. Serum microRNAs are non-invasive biomarkers for the presence and progression of subarachnoid haemorrhage [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(1): BSR20160480.
- [38] SHENG B, LAI N S, YAO Y, et al. Early serum miR-1297 is an indicator of poor neurological outcome in patients with aSAH [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180646.