

miR-182-5p靶向XBP1对氧糖剥夺/复氧诱导的神经细胞损伤的影响

孟智敏^{1*} 刘品² 倪秀娟¹ 王莉¹ 乔丽娜¹

(¹张家口宣钢医院神经内科, 张家口 075100; ²固安县中医院急诊科, 廊坊 065500)

摘要 该文探究miR-182-5p靶向内质网应激相关蛋白剪接型X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)对氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)诱导的神经细胞损伤的影响。选择大鼠神经细胞(PC-12)为研究对象, 随机将其分为: Control组、OGD/R组、miR-NC组(OGD/R+转染miR-NC)、miR-182-5p mimics组(OGD/R+转染miR-182-5p mimics)、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组(OGD/R+转染miR-182-5p mimics+pcDNA-NC)、miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组(OGD/R+转染miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1)。除Control组常规培养外, 其余各组均进行OGD/R诱导。qRT-PCR法检测细胞miR-182-5p、XBP1 mRNA表达情况; CCK8检测细胞增殖情况; 流式细胞仪检测细胞凋亡率; ELISA法检测细胞SOD、MDA、IL-6、TNF- α 水平; Western blot检测细胞中PCNA、caspase-9、Bax、XBP1蛋白的表达情况; 双荧光素酶实验检测miR-182-5p与XBP1互作情况。结果显示, 与Control组相比, OGD/R组miR-182-5p表达、存活率、克隆数、SOD水平、PCNA蛋白表达水平降低($P<0.05$), 凋亡率、MDA、IL-6、TNF- α 水平以及Bax、caspase-9、XBP1蛋白表达水平升高($P<0.05$); 与OGD/R组、miR-NC组相比, miR-182-5p mimics组miR-182-5p表达、存活率、克隆数、SOD水平及PCNA蛋白表达水平升高($P<0.05$), 凋亡率、MDA、IL-6、TNF- α 水平以及Bax、caspase-9、XBP1蛋白表达水平降低($P<0.05$); 与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比, miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组存活率、克隆数、SOD水平及PCNA蛋白表达水平降低($P<0.05$), 凋亡率、MDA、IL-6、TNF- α 水平以及Bax、caspase-9、XBP1蛋白表达水平升高($P<0.05$); 与miR-NC+XBP1-WT组相比, miR-182-5p mimics+XBP1-WT组双荧光素酶活性明显降低($P<0.05$)。总之, miR-182-5p可能通过靶向抑制XBP1表达, 进而抑制OGD/R诱导的神经细胞损伤。

关键词 氧糖剥夺/复氧; miR-182-5p; 内质网应激相关蛋白剪接型X盒结合蛋白1; 神经细胞损伤

Effect of miR-182-5p on Neuron Damage Induced by Oxygen Glucose Deprivation/Reoxygenation by Targeting XBP1

MENG Zhimin^{1*}, LIU Pin², NI Xiujuan¹, WANG Li¹, QIAO Lina¹

(¹Department of Neurology, Xuangang Hospital, Zhangjiakou 075100, China;

²Emergency Department of Gu'an County Traditional, Chinese Medicine Hospital, Langfang 065500, China)

收稿日期: 2024-12-23

接受日期: 2025-02-19

河北省医学科学研究课题计划(批准号: 20211461)资助的课题

*通信作者。Tel: 15033629936, E-mail: u1r7hr@163.com

Received: December 23, 2024

Accepted: February 19, 2025

This work was supported by Hebei Province Medical Science Research Project Plan (Grant No.20211461)

*Corresponding author. Tel: +86-15033629936, E-mail: u1r7hr@163.com

Abstract The article to investigate the effect of miR-182-5p on neuron damage induced by OGD/R (oxygen glucose deprivation/reoxygenation) by targeting endoplasmic reticulum stress-related factor XBP1 (X-box binding protein 1). PC-12 (rat nerve cells) were selected as the study subjects and randomly assigned into Control group, OGD/R group, miR-NC group (transfected with miR-NC), miR-182-5p mimics group (transfected with miR-182-5p mimics), miR-182-5p mimics+pcDNA-NC group (transfected with miR-182-5p mimics+pcDNA-NC), and miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1 group (transfected with miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1). Except for the control group, all other groups were induced with OGD/R. QRT-PCR was used to detect the mRNA expression of miR-182-5p and XBP1 in cells. CCK8 was used to detect cell proliferation. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis rate. ELISA method for detecting the levels of SOD, MDA, IL-6, and TNF- α in cells. Western blot was used to detect the expression of PCNA, caspase-9, Bax, and XBP1 proteins in cells. Moreover, dual luciferase assay was used to detect the interaction between miR-182-5p and XBP1. The results show that, compared with the Control group, the OGD/R group showed a decrease in miR-182-5p expression, survival rate, clone number, SOD level, and PCNA protein expression ($P<0.05$), and an increase in apoptosis rate, MDA, IL-6, TNF- α levels, Bax, caspase-9, and XBP1 protein expression ($P<0.05$). Compared with the OGD/R group and miR-NC group, the miR-182-5p mimics group showed an increase in miR-182-5p expression, survival rate, clone number, SOD level, and PCNA protein expression ($P<0.05$), and a decrease in apoptosis rate, MDA, IL-6, TNF- α levels, Bax, caspase-9, and XBP1 protein expression ($P<0.05$). Compared with the miR-182-5p mimics group and the miR-182-5p mimics+pcDNA-NC group, the miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1 group showed a decrease in survival rate, clone number, SOD level, and PCNA protein expression ($P<0.05$), and an increase in apoptosis rate, MDA, IL-6, TNF- α levels, Bax, caspase-9, and XBP1 protein expression ($P<0.05$). Compared with the miR-NC+XBP1-WT group, the miR-182-5p mimics+XBP1-WT group showed a obvious decrease in dual luciferase activity ($P<0.05$). In short, miR-182-5p may inhibit OGD/R-induced neuron damage by inhibiting XBP1 expression.

Keywords oxygen glucose deprivation/reoxygenation; miR-182-5p; endoplasmic reticulum stress-related factor X-box binding protein 1; neuron damage

脑血管病属于脑功能障碍的疾病,由脑血管闭塞、破裂等引发,具有高发病率、高致死率,脑卒中是其中一种严重的类型,可导致神经功能受损^[1-2]。目前,临床多采用再灌注恢复脑组织供血的方式进行治疗,但是易引起脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI),增加患者病情加重的风险^[3]。研究表明, CIRI的发病机制较为复杂,不仅与细胞增殖、凋亡相关,还受炎症反应等影响,进而加重脑损伤,引起神经细胞损伤^[4]。氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)是模拟缺血再灌注的常见手段^[5],因此,探究 OGD/R诱导神经细胞的损伤机制,寻求新的治疗靶点,对改善临床治疗策略具有重要意义。近期研究发现,微小RNA(miRNA)的表达能够调控 CIRI、炎症反应等病理学过程,多种 miRNA被认为在 CIRI中发挥重要作用^[6]。研究发现, miR-182-5p在脑血管疾病中发生表达异常,并且

对 CIRI具有一定的保护作用,但是其调控机制仍待进一步探究^[7]。内质网应激相关蛋白剪接型 X 盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP1)作为一种核转录因子,可参与细胞增殖、凋亡、代谢等相关生物学活动,对于细胞稳态具有一定的影响^[8]。研究发现, XBP1在肾脏缺血再灌注损伤中表达异常升高,可引起线粒体损伤,诱导肾小管上皮细胞受损^[9]。经前期预测可知, miR-182-5p与 XBP1存在结合位点,但是其在 OGD/R诱导神经细胞损伤中的调控机制尚未明确,因此,本研究通过探讨 miR-182-5p是否靶向调控 XBP1对 OGD/R诱导神经细胞损伤发挥保护作用,可为后续靶向治疗提供新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

大鼠神经细胞 PC-12 购自上海一研生物科技有

限公司; DMEM培养基购自艾美捷科技有限公司; miR-182-5p mimics、miR-NC购自 MedChemExpress LLC公司; Trizol试剂盒、反转录试剂盒购自上海西格生物科技有限公司; Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司; SOD、MDA、IL-6、TNF- α ELISA试剂盒购自北京孚博生物科技有限公司; CCK8试剂盒、RIPA裂解液、BCA蛋白定量试剂盒购自上海一基实业有限公司; SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、ECL化学发光试剂盒购自上海三抒生物科技有限公司; 抗体PCNA、caspase-9、Bax、XBP1及羊抗兔二抗、GAPDH抗体购自英国 Abcam公司; Lipofectamine[®]3000购自广州科梵生物技术有限公司; 倒置显微镜购自上海领成生物技术有限公司; 多功能酶标仪、流式细胞仪购自 ThermoFisher Scientific公司; qRT-PCR仪购自江苏晶创生物科技有限公司; 凝胶成像系统购自北京必吉生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组 PC-12细胞培养在含10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、1%青/链霉素的DMEM培养基中(37 °C、5% CO₂)。将其分为Control组、OGD/R组、miR-NC组、miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组、miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组。除Control组常规培养外, 其余各组均进行OGD/R诱导, 在不含FBS的无糖DMEM培养基培养2 h, 转至缺氧培养基(94% N₂、5% CO₂、1% O₂)中培养6 h; miR-NC组、miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组、miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组分别将OGD/R诱导后的细胞进行转染miR-NC、miR-182-5p mimics、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC、miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1。

1.2.2 qRT-PCR法检测PC-12细胞中miR-182-5p、XBP1 mRNA表达 使用Trizol从细胞中分离总

RNA, 逆转录得到cDNA, 使用qRT-PCR仪扩增, 采取qRT-PCR系统检测目标基因转录本, miR-182-5p以U6作为内参, XBP1以 β -actin为内参, 反应条件: 95 °C预变性2 min; 95 °C变性30 s, 60 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 40个循环。采用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算相对表达量, 引物序列见表1。

1.2.3 CCK8和克隆形成实验检测PC-12细胞的增殖情况 CCK8: 将PC-12细胞接种在96孔板上, 加入10 μ L CCK-8溶液, 培养2 h。通过酶标仪检测D₄₅₀, 计算细胞存活率。

克隆形成实验: 将PC-12细胞接种在6孔板上培养(37 °C、5% CO₂), 经观察可见克隆后, 经PBS浸洗, 在4 °C冰箱通过固定液固定60 min, 结晶紫染色15 min, 观察并拍照, 统计克隆细胞数。

1.2.4 流式细胞仪检测PC-12细胞的凋亡情况 收集各组PC-12细胞, 加入5 μ L Annexin V-FITC和10 μ L PI, 4 °C避光反应15 min, 流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.5 ELISA法检测细胞中SOD、MDA、IL-6、TNF- α 水平 收集各组细胞, 严格按照ELISA试剂盒说明书操作, 使用ELISA法检测细胞中SOD、MDA、IL-6、TNF- α 水平。

1.2.6 Western blot检测蛋白表达情况 采用RIPA裂解液提取总蛋白, BCA蛋白定量试剂盒定量, SDS-PAGE凝胶电泳分离, 转移至膜聚偏(二)氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)上, 室温(5%脱脂奶粉)封闭1 h, 与一抗PCNA(1:2 000)、caspase-9(1:2 000)、Bax(1:1 000)、XBP1(1:1 000)孵育过夜(4 °C)。室温下二抗(1:1 000)孵育1 h, 通过化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)检测信号, 以GAPDH(1:2 500)为标准计算相对蛋白质表达情况。凝胶成像系统曝光、拍照, ImageJ软件对ECL信号量化。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验 将各组转染后PC-12细胞接种在48孔板中培养(37 °C、5% CO₂), 当

表1 qRT-PCR引物序列

Table 1 qRT PCR primer sequence

基因 Gene	上游引物(5'→3') Upstream primers (5'→3')	下游引物(5'→3') Downstream primers (5'→3')
miR-182-5p	TTA GGA ACC CTC CTC TCT C	CGG TGA TGT GAA GAA GGA
XBP1	AAG AAG AGA CCA GAA ACT CC	TGA GAC CTC TTC AGT AAC CA
U6	CTC GCT TCG GCA GCA CA	AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT
β -actin	AGG GAA ATC GTG CGT GAC AT	GAA CCG CTC ATT GCC GAT AG

细胞融合为一层时,用Lipofectamine®3000将XBP1-WT、XBP1-MUT分别与miR-NC、miR-182-5p mimics共转染细胞,48 h后,按照说明测定荧光素酶活性。

1.3 统计学分析

采用软件SPSS 25.0分析数据,计量数据均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较用SNK-q检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中XBP1 mRNA的表达影响

与Control组相比,OGD/R组miR-182-5p表达水平降低($P < 0.05$),XBP1表达水平升高($P < 0.05$);与OGD/R组、miR-NC组相比,miR-182-5p mimics组miR-182-5p表达水平升高($P < 0.05$),XBP1表达水平降低($P < 0.05$);与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比,miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组XBP1表达水平升高($P < 0.05$)。见图1。

2.2 过表达miR-182-5p对PC-12细胞增殖的影响

与Control组相比,OGD/R组的细胞存活率、克隆数降低($P < 0.05$);与OGD/R组、miR-NC组

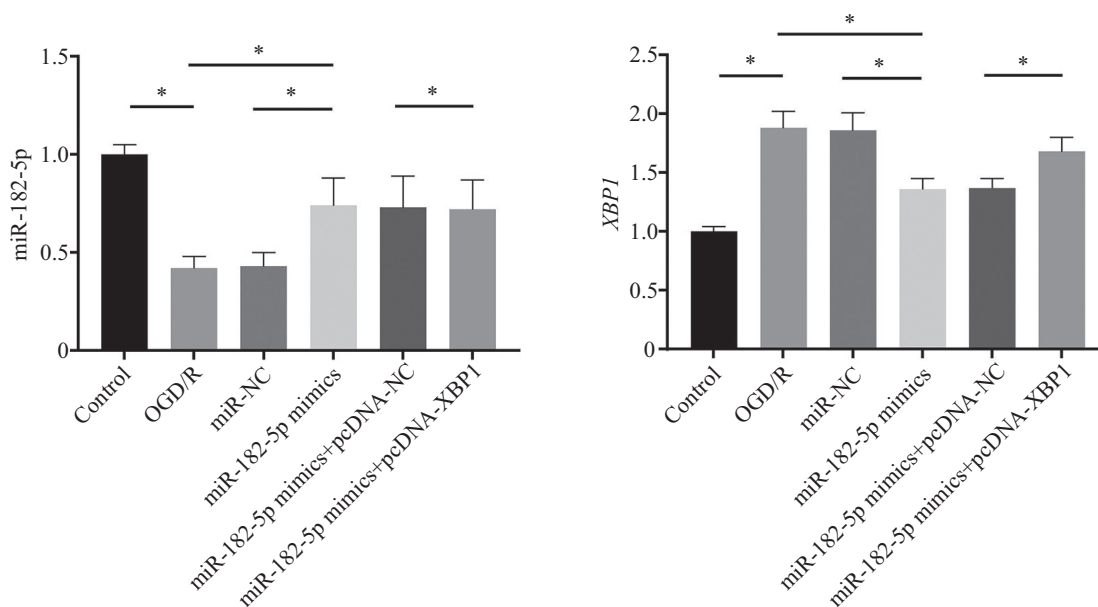
相比,miR-182-5p mimics组的细胞存活率、克隆数升高($P < 0.05$);与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比,miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组细胞存活率、克隆数降低($P < 0.05$)。见图2。

2.3 过表达miR-182-5p对PC-12细胞凋亡的影响

与Control组相比,OGD/R组的细胞凋亡率升高($P < 0.05$);与OGD/R组、miR-NC组相比,miR-182-5p mimics组的细胞凋亡率降低($P < 0.05$);与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比,miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组细胞凋亡率升高($P < 0.05$)。见图3。

2.4 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中SOD、MDA、IL-6、TNF- α 水平的影响

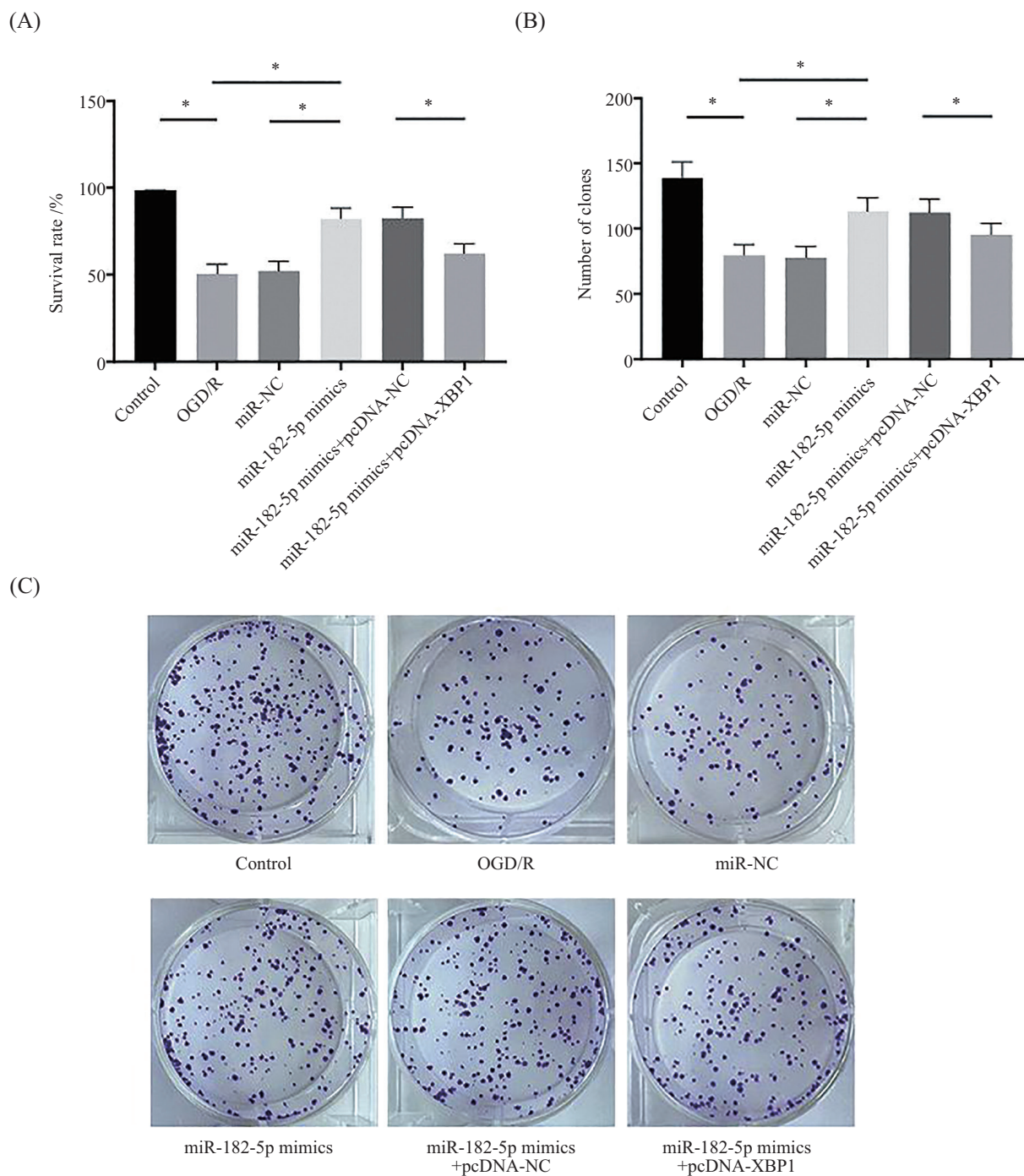
与Control组相比,OGD/R组的细胞MDA、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$),SOD水平降低($P < 0.05$);与OGD/R组、miR-NC组相比,miR-182-5p mimics组的细胞MDA、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$),SOD水平升高($P < 0.05$);与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比,miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组细胞MDA、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$),SOD水平降低($P < 0.05$)。见图4。



* $P < 0.05$.

图1 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中XBP1 mRNA表达影响

Fig.1 Effect of overexpression of miR-182-5p on XBP1 mRNA expression in PC-12 cells



A: 细胞存活率; B: 细胞克隆数; C: 平板克隆实验; * $P < 0.05$ 。

A: cell survival rate; B: number of colonies; C: plate cloning experiment; * $P < 0.05$.

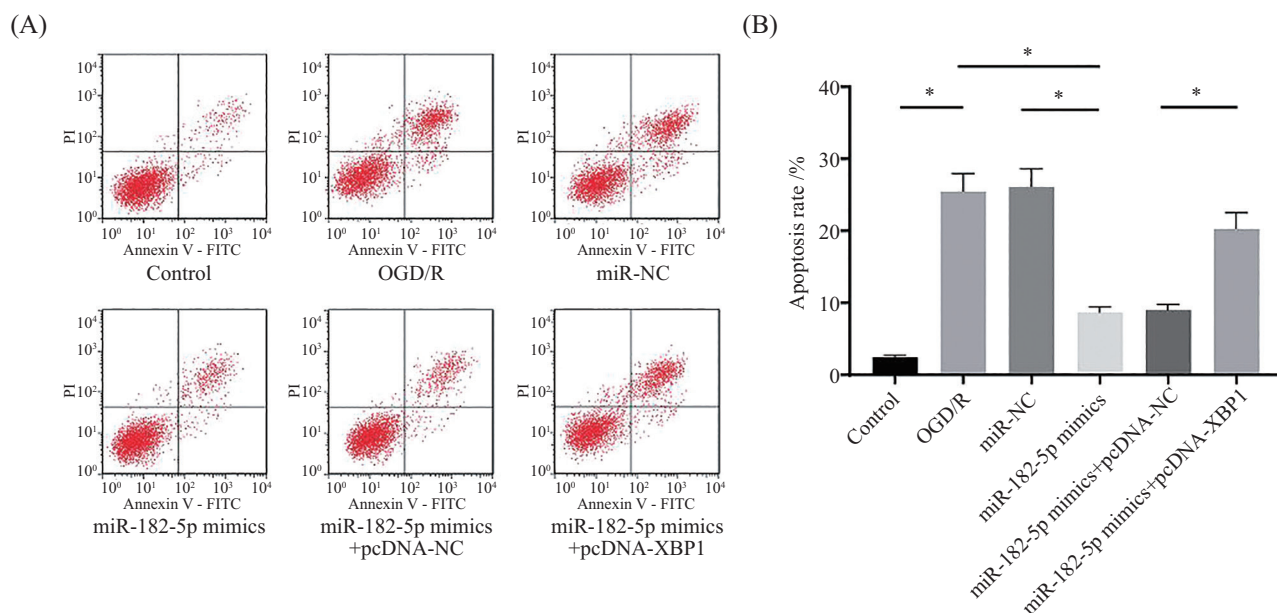
图2 过表达miR-182-5p对PC-12细胞增殖的影响

Fig.2 The effect of overexpression of miR-182-5p on the proliferation of PC-12 cells

2.5 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中PCNA、caspase-9、Bax、XBP1蛋白表达的影响

与Control组相比, OGD/R组的细胞Bax、caspase-9、XBP1表达水平升高($P < 0.05$), PCNA表达水平降低($P < 0.05$); 与OGD/R组、miR-NC组相比, miR-

182-5p mimics组的细胞Bax、caspase-9、XBP1表达水平降低($P < 0.05$), PCNA表达水平升高($P < 0.05$); 与miR-182-5p mimics组、miR-182-5p mimics+pcDNA-NC组相比, miR-182-5p mimics+pcDNA-XBP1组细胞Bax、caspase-9、XBP1表达水平升高($P < 0.05$),



A: PC-12细胞凋亡情况; B: 细胞凋亡率; * $P<0.05$ 。

A: apoptosis of PC-12 cells; B: cell apoptosis rate; * $P<0.05$ 。

图3 过表达miR-182-5p对PC-12细胞凋亡率的影响

Fig.3 The effect of overexpression of miR-182-5p on apoptosis rate of PC-12 cells

PCNA表达水平降低($P<0.05$)。见图5。

2.6 双荧光素酶报告实验检测miR-182-5p和XBP1的靶向关系

miR-182-5p与XBP1存在结合位点,与miR-NC+XBP1-WT组相比,miR-182-5p mimics+XBP1-WT组双荧光素酶活性明显降低($P<0.05$)。见表2。

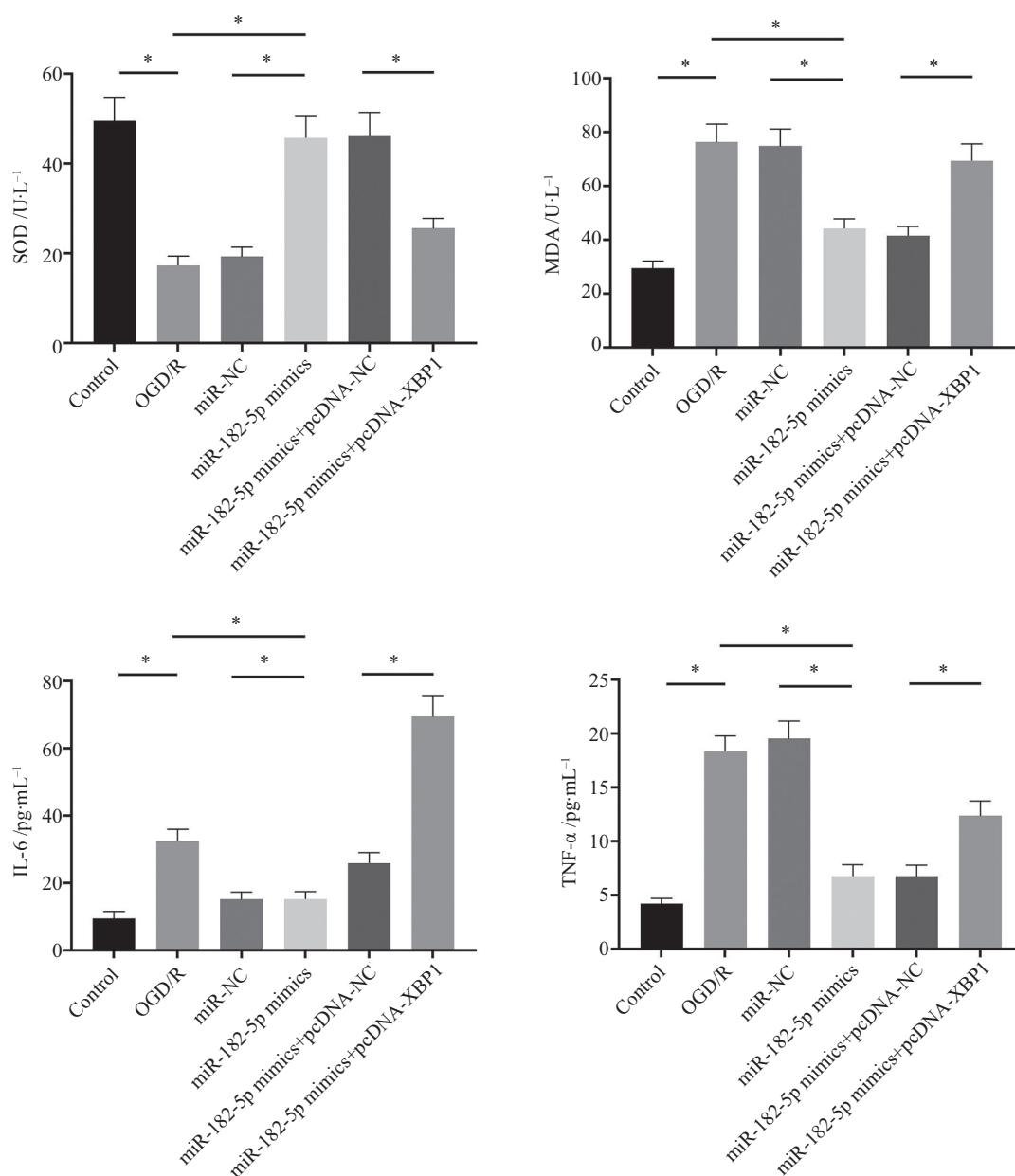
3 讨论

据报道,缺血性脑卒中是引发脑血管疾病患者死亡的常见病因之一,其发病机制较为复杂,受多种因素影响,如氧化应激反应、钙离子超载等,可导致神经细胞受损^[10]。临床治疗首选方案即血管再通,但血管再通后可能造成脑组织出现病理损伤,引发CIRI,随后,通过产生大量炎症因子、自由基,诱导神经元凋亡,造成神经功能障碍,严重影响患者的生活质量及生命安全^[11-12]。因此,寻求影响OGD/R诱导的神经细胞损伤的分子机制及靶点具有重要意义。本研究选取大鼠神经细胞PC-12作为研究对象,经过OGD/R诱导,构建细胞模型,可供进一步探究。

相关研究表明,miRNA对神经发育过程具有一定的调控作用,在脑卒中疾病中可充当关键介质,影响CIRI引发神经细胞损伤过程,用于临床治疗中^[13]。SOTO等^[14]发现,miR-182-5p对中枢神经系统具有一定的调控作用,可促进神经突触生长,

修复神经功能,对治疗神经系统相关疾病具有一定的潜能。DENG等^[15]发现,在缺血性大脑损伤中,miR-182-5p表达水平显著降低,过表达miR-182-5p可通过调控TLR4/NF- κ B信号通路,抑制神经炎症,改善神经功能障碍。HU等^[16]发现,采用大鼠PC12细胞进行构建CIRI细胞模型,细胞miR-182-5p表达明显下调,可能受TLR4调控,抑制miR-182-5p表达,可加重神经细胞损伤。本研究结果显示,与Control组相比,OGD/R组miR-182-5p表达水平降低,通过过表达miR-182-5p可提高细胞存活率、克隆数、SOD水平,降低细胞凋亡率、MDA、IL-6、TNF- α 水平,提示miR-182-5p可通过促进细胞增殖,抑制细胞凋亡、炎症、氧化应激反应,进而缓解神经细胞损伤。

XBP1能够调控下游内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关蛋白的表达,进而影响内质网稳态,在细胞增殖、凋亡过程中发挥重要作用^[17]。ZHANG等^[18]表明,XBP1表达与脑血管生成存在一定联系,与脑卒中等脑血管疾病的发生发展相关。MO等^[19]发现,OGD/R诱导的小胶质细胞中,XBP1表达水平显著升高,降低细胞活力,促进炎症因子释放以及细胞凋亡发生,并且与神经元凋亡密切相关。何树诺等^[20]发现,在CIRI大鼠脑组织中,XBP1表达水平显著升高,可作为潜在的治疗靶点用于缓



* $P < 0.05$.

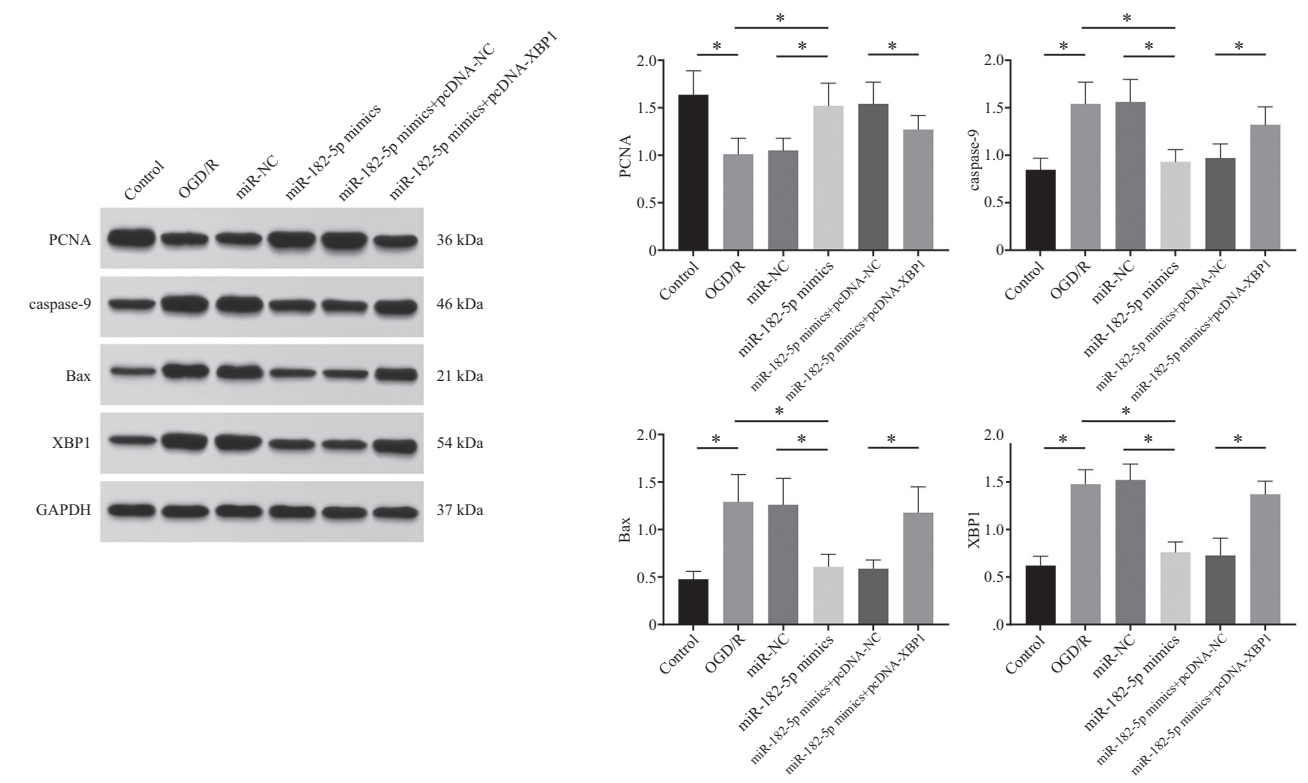
图4 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中SOD、MDA、IL-6、TNF-α水平的影响

Fig.4 The effect of overexpression of miR-182-5p on the levels of SOD, MDA, IL-6, and TNF-α in PC-12 cells

解神经功能障碍及脑损伤。本研究中,与Control组相比,OGD/R组XBP1表达水平升高,提示XBP1激活可能是引起神经细胞损伤的重要原因。经靶向预测可知,miR-182-5p与XBP1存在结合位点,miR-182-5p可靶向负调控XBP1,过表达XBP1可部分逆转过表达miR-182-5p对细胞存活率、克隆数、凋亡率、SOD、MDA、IL-6、TNF-α水平以及细胞增殖、凋亡相关蛋白PCNA、caspase-9、Bax表达的影响,提示miR-182-5p可能通过抑制XBP1表达,进而促进细

胞增殖,抑制细胞凋亡及炎症、氧化应激反应,进而缓解神经细胞损伤,可为后续采取针对性治疗提供更有力的参考依据。

综上所述,miR-182-5p可能通过靶向抑制XBP1表达,进而抑制OGD/R诱导的神经细胞损伤。本研究也存在一些不足之处,未采取体内实验对其分子机制进行深入探究,此外,未敲低XBP1基因进行进一步验证分析,为了更深入地探讨XBP1对神经损伤的具体作用机制,仍需进一步的探究和分析。



* $P<0.05$.

图5 过表达miR-182-5p对PC-12细胞中PCNA、caspase-9、Bax、XBP1蛋白表达的影响

Fig.5 The effect of overexpression of miR-182-5p on the expression of PCNA, caspase-9, Bax, and XBP1 proteins in PC-12 cells

表2 双荧光素酶活性比较

Table 2 Comparison of dual luciferase activity

组别 Group	双荧光素酶活性 Dual luciferase activity
miR-NC+XBP1-WT	1.00±0.18
miR-182-5p mimics+XBP1-WT	0.38±0.09*
miR-NC+XBP1-MUT	1.04±0.22
miR-182-5p mimics+XBP1-MUT	0.95±0.17

$\bar{x}\pm s$, $n=6$; * $P<0.05$, 与miR-NC+XBP1-WT组比较。

$\bar{x}\pm s$, $n=6$; * $P<0.05$ compared with the miR-NC+XBP1-WT group.

参考文献 (References)

- [1] 卢志刚, 卢青, 丁运宇, 等. β -细辛醚对氧糖剥夺/复糖复氧诱导星形胶质细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 重庆医学 (LU Z G, LU Q, DING Y Y, et al. Protection effect and mechanism of β -asarone on astrocyte injury induced by oxygen/glucose deprivation and reintroduction [J]. Chongqing Medicine), 2023, 52(2): 161-71.
- [2] 崔明宇, 卢金莹, 于露, 等. 氧化苦参碱对氧糖剥夺/复糖复氧损伤星形胶质细胞 AMPK/mTOR 途径及自噬的影响[J]. 中国药理学通报 (CUI M Y, LU J Y, YU L, et al. Oxymatrine regulates autophagy through AMPK/mTOR pathway to inhibit OGD/R-induced damage in astrocytes [J]. Chinese Pharmacological Bulletin), 2023, 39(12): 2331-8.
- [3] RAN Y, SU W, GAO F, et al. Curcumin ameliorates white matter injury after ischemic stroke by inhibiting microglia/macrophage pyroptosis through NF- κ B suppression and NLRP3 inflammasome inhibition [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 30(15): 2127-38.
- [4] SHI C X, JIN J, WANG X Q, et al. Sevoflurane attenuates brain damage through inhibiting autophagy and apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion rats [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(1): 123-30.
- [5] JIANG S, ZHAO G, LU J, et al. Silencing of circular RNA ANRIL attenuates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury in human brain microvascular endothelial cells by sponging miR-622 [J]. Biol Res, 2020, 53(1): 27-39.
- [6] 杨松涛, 李向男, 李林, 等. LncRNA FGD5-AS1 调节 miR-195-5p/TXNIP 轴对氧糖剥夺/复氧小胶质细胞增殖和凋亡的影响

- [J]. 卒中与神经疾病(YANG S T, LI X N, LI L, et al. Impacts of LncRNA FGD5-AS1 on the proliferation and apoptosis of oxygen glucose deprivation/reoxygenation microglia by regulating the miR-195-5p/TXNIP axis [J]. Stroke and Nervous Diseases), 2024, 31(5): 421-31.
- [7] XIA J, ZHANG T, SUN Y, et al. Suppression of neuronal CDK9/p53/VDAC signaling provides bioenergetic support and improves post-stroke neuropsychiatric outcomes [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 384.
- [8] ZHANG J, ZHAO Y, GONG N. XBP1 modulates the aging cardiorenal system by regulating oxidative stress [J]. Antioxidants, 2023, 12(11): 1933-45.
- [9] NI H, OU Z, WANG Y, et al. XBP1 modulates endoplasmic reticulum and mitochondria crosstalk via regulating NLRP3 in renal ischemia/reperfusion injury[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 69-80.
- [10] PAUL S, CANDELARIO-JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies [J]. Exp Neurol, 2021, 335(17): 3518-29.
- [11] JOLUGBO P, ARIËNS R A S . Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2021, 52(3): 1131-42.
- [12] HE J, LIU J, HUANG Y, et al. Oxidative stress, inflammation, and autophagy: potential targets of mesenchymal stem cells-based therapies in ischemic stroke [J]. Front Neurosci, 2021, 15(15): 1157-68.
- [13] 范晓迪, 李然, 李澎. microRNA对缺血性脑卒中血脑屏障影响的研究进展[J]. 中国药理学通报(FAN X D, LI R, LI P. Advances of studies on role of microRNAs in regulating blood-brain barrier integrity in ischemic stroke [J]. Chinese Pharmacological Bulletin), 2021, 37(7): 892-6.
- [14] SOTO A, NIETO-DÍAZ M, REIGADA D, et al. miR-182-5p regulates nogo-a expression and promotes neurite outgrowth of hippocampal neurons *in vitro* [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(5): 529-42.
- [15] DENG M, LIU J, HE J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressed with miR-182-5p protects against brain injury in a mouse model of cerebral ischemia [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(11): 6748-62.
- [16] HU Y, YE C, CHENG S, et al. Propofol downregulates lncRNA MALAT1 to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Inflammation, 2021, 44(6): 2580-91.
- [17] WU K, CHEN L, QIU Z, et al. Protective effect and mechanism of xbp1s regulating HBP/O-GlcNAcylation through GFAT1 on brain injury after SAH [J]. Biomedicines, 2023, 11(5): 1259-71.
- [18] ZHANG M, TANG M, WU Q, et al. LncRNA DANCR attenuates brain microvascular endothelial cell damage induced by oxygen-glucose deprivation through regulating of miR-33a-5p/XBP1s [J]. Aging, 2020, 12(2): 1778-91.
- [19] MO Z T, LIAO Y L, ZHENG J, et al. Icariin protects neurons from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after OGD/R injury via suppressing IRE1 α -XBP1 signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 255(11): 7847-59.
- [20] 何树诺, 韩晓伟, 潘茜, 等. 眼针调控转录激活因子6通路改善急性脑缺血再灌注损伤大鼠自噬的机制研究[J]. 针刺研究(HE S N, HAN X W, PAN Q, et al. Eye acupuncture improves cerebral ischemia reperfusion injury by improving autophagy via ATF6 pathway in cerebral ischemia reperfusion injury rats [J]. Acupuncture Research), 2022, 47(10): 859-65.