XXXX DOI:

外泌体miRNA在缺血性脑卒中的作用及中医药调控研究进展

王恩惠[1],秦合伟[2]
(1.河南中医药大学康复医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学第二附属医院康复科,郑州 450002)

【摘 要】缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)是由于脑动脉急性闭塞或狭窄导致的脑血流中断的脑血管疾病,其高致残率与致死率对公共健康构成严重威胁。近年来,外泌体作为细胞间信息交流的重要载体,在中枢神经系统疾病中的作用逐渐受到关注。外泌体中富含微小核糖核酸(micro ribonucleic acid,miRNA)、长链非编码核糖核酸(long non-coding ribonucleic acid,lncRNA)、环状核糖核酸(circular ribonucleic acid,circRNA)及多种核酸和蛋白质,能够跨越血脑屏障实现远距离信号传递,在抑制神经炎症、促进血管生成、促进神经修复及调控程序性细胞死亡等方面发挥关键作用。同时,中医药干预可通过调控外泌体中miRNA的表达,从多靶点、多通路发挥神经保护作用。本文就外泌体miRNA在IS中的主要作用机制进行系统梳理,并总结中医药调控外泌体miRNA的研究进展,以期为IS的精准诊疗及新型干预策略的制定提供理论依据。

【关键词】缺血性脑卒中;外泌体;微小核糖核酸
【中图分类号】R743.33 【文献标志码】A

Research advances in the role of exosomal miRNA in ischemic stroke and its modulation by traditional Chinese medicine

Wang Enhui[1], *Qin Hewei*[2]
(*1.School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine; 2.Department of Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Ischemic stroke(IS) is a cerebrovascular disease characterized by the interruption of cerebral blood flow due to acute occlusion or stenosis of cerebral arteries, and its high disability and mortality rates pose a serious threat to public health. In recent years, exosomes, as important carriers of intercellular communication, have gradually gained attention for their role in central nervous system diseases. Exosomes are rich in miRNAs, lncRNAs, circRNAs, and various nucleic acids and proteins, and by crossing the blood-brain barrier, they enable long-distance signal transmission and play a key role in inhibiting neuroinflammation, promoting angiogenesis and neural repair, and regulating programmed cell death. Meanwhile, traditional Chinese medicine interventions exert a neuroprotective effect through multiple targets and pathways by regulating the expression of exosomal miRNAs. This article systematically reviews the main mechanisms of action of exosomal miRNAs in IS and summarizes the research advances in the regulation of exosomal miRNAs by traditional Chinese medicine, in order to provide a theoretical basis for the precise diagnosis and treatment of IS and the development of novel intervention strategies.

【**Key words**】ischemic stroke; exosomes; miRNA

作者介绍:王恩惠,Email:13525502147@163.com,
研究方向:中医药防治缺血性心脑血管疾病。
通信作者:秦合伟,Email:qinhewei2012@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82374551);河南省中医药科研专项重点课题(编号:2025ZY1015);河南省科技攻关(编号:252102311268);河南省卫生健康中青年学科带头人资助项目(编号:豫人卫[2024]3号);河南中医药大学"仲景三名人才工程"仲景青年名家资助项目(编号:20250917)。

根据《2024年中国脑卒中防治报告》概要[1],我国缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)的发病率、致残率持续上升,且发病呈现年轻化趋势,疾病负担沉重。IS是由于脑动脉阻塞导致脑血流量减少,进而引起脑组织缺血缺氧,最终导致缺血核心区发生不可逆性细胞损伤及相应神经功能缺损的神经系统疾病[2]。IS发生后可引发一系列的病理过程,包括线粒体功能障碍、血脑屏障完整性破坏及神经炎症等,最终引发大脑神经元损伤。目前,在IS治疗中恢复梗死区域的血流灌注是挽救濒死脑组织的关键,其主要依赖于重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓和动脉机械取栓这2种即时治疗方

案，但由于受时间窗、成功率及其出血风险等因素限制[3]，目前改善脑缺血的药物仍然有限。近年来研究证实，外泌体（exosome，Exo）可穿过血脑屏障，通过介导细胞间通讯促进细胞信号传递与物质交换，参与中枢神经系统的调控，在神经系统疾病中发挥重要作用[4]。外泌体是直径为30~150 nm的细胞外囊泡，几乎存在于所有生物体液中，如血液、尿液、唾液、母乳和腹水等，富含蛋白质、脂质、核酸等，包括非编码RNA（noncoding RNA，ncRNA）、环状RNA（circular RNA，circRNA）和微小RNA（microRNA，miRNA）[5]。其中，miRNA是小型非编码RNA，其功能可通过切割信使核糖核酸（messenger ribonucleic acid，mRNA）转录本、结合3‘非翻译区抑制翻译或促进mRNA降解，从而实现转录后水平调控基因表达并最终调控蛋白质水平[6]。miRNA通过外泌体中进入体循环，随后被多种类型的细胞摄取，从而在靶细胞中发挥调控作用。已有证据表明，外泌体介导的miRNA这一独特的细胞通讯方式对IS后神经功能恢复具有巨大的治疗潜力。本文就外泌体介导的miRNA在IS中的作用机制进行系统梳理，并归纳总结中医药调控该领域的研究进展，以期为IS的精准治疗提供理论依据。

1 外泌体miRNA生物学特点

Valadi H等[7]首次提出外泌体能够介导miRNA在细胞间转运，并认为其可能构成一种新的细胞间通讯方式。外泌体是一类直径约30~150 nm的纳米级细胞外囊泡，能够富集miRNA、mRNA、蛋白质及脂质等多种生物活性分子[8-9]，能够跨越血脑屏障实现远距离信号传递。在其生物发生过程中，特定的miRNA可被选择性装载至外泌体中，并随外泌体释放至胞外环境。随后，外泌体通过内吞、吞噬或膜融合等方式进入受体细胞，将其所携带的功能性分子递送至靶细胞，从而调节受体细胞的生理状态[10]。当中枢神经系统发生损伤时，中枢神经系统中多种细胞类型均可释放外泌体。这些外泌体能够与邻近或远端的靶细胞相互作用，将生物信息分子递送至靶细胞，在神经保护及损伤修复过程中发挥重要作用。

在外泌体所携带的多种生物活性成分中，非编码RNA是重要组成部分，其中以miRNA最为丰富。miRNA是一类长度18~25个核苷酸的内源性非编码短链RNA，广泛存在于真核生物中，在转录后水平调控基因表达，从而发挥作用[11]。miRNA的生物合成始于细胞核，在RNA聚合酶II的作用下转录生成初级miRNA（primary miRNA，pri-miRNA），随后由核糖核酸酶Ⅲ Drosha加工成前体miRNA（precursor miRNA，pre-miRNA），之后在细胞质中经核糖核酸酶Ⅲ Dicer切割形成miRNA双链体，并最终装载至RNA诱导的沉默复合体（RNA-induced silencing complex，RISC）产生成熟的miRNA。成熟miRNA可装载至RISC，通过与靶mRNA 3′非翻译区（3’ untranslated region，3′-UTR）的部分或完全互补结合，引起靶mRNA降解或翻译抑制，从而在转录后水平精细调控基因表达[12]。

与游离miRNA相比，外泌体miRNA具有良好的稳定性，其磷脂双层膜结构可有效保护miRNA免受体液中核酸酶的降解。同时，外泌体具有良好的生物相容性及低免疫原性，使其能够在细胞与组织间稳定运输并实现远距离信息传递。此外，在不同生理或病理状态下，外泌体可选择性装载特定miRNA，从而呈现出特异性的表达谱[13]。越来越多的证据表明外泌体miRNA参与IS的发病机制。Liu LY等[14]在大脑中动脉阻塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）模型中，对脑源性外泌体miRNA动态图谱进行分析，发现有10种miRNA明显上调，并与恢复期梗死面积缩小及行为学功能明显改善呈正相关。此外，外泌体miRNA可通过调控血管生成、细胞凋亡及炎症反应等病理过程，在IS损伤中发挥关键调控作用。例如，外泌体微小核糖核酸-17-5p（micro ribonucleic acid-17-5p，miR-17-5p）在内皮祖细胞中高表达，可参与调控IS中的细胞凋亡、氧化应激和血管生成等过程[15]。因此，外泌体miRNA与IS的多种病理生理过程密切相关，被认为是潜在的治疗靶点。

2 外泌体miRNA在IS中的作用机制

在IS领域，对外泌体miRNA的研究日益增多，诸多实验证据证实外泌体miRNA通过调控炎症反应、血管生成、神经修复及细胞程序性死亡等途径参与IS的发病机制。具体见图1。

2.1 抑制神经炎症

神经炎症反应是IS诱发脑损伤的重要机制之一，脑缺血发生后，梗死区域可迅速释放大量促炎介质，不仅破坏血管内皮细胞，还可进一步加重对神经元的损伤。小胶质细胞作为中枢神经系统主要的免疫细胞，在缺血后的炎症反应中发挥关键作用。根据功能状态不同，小胶质细胞通常可分为促炎的M1和抗炎的M2亚型[16]。研究发现，部分外泌体miRNA通过调节小胶质细胞极化参与IS的炎症调控。在氧糖剥夺/复氧（oxygen-glucose deprivation/reoxygenation，OGD/R）模型中外泌体微小核糖核酸-148b-3p（micro ribonucleic acid-148b-3p，miR-148b-3p）表达升高，其过表达可明显减少脑梗死体积，降低炎症因子水平，其机制是通过抑制小胶质细胞的炎症反应从而发挥神经保护作用[17]。此外，Zhao YM等[18]发现，OGD/R条件下外泌体中的微小核糖核酸-223-3p（micro ribonucleic acid-223-3p，miR-223-3p）表达下降，促进小胶质细胞向M1型极化，增加白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）的释放并抑制白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）的表达，从而加重神经炎症损伤。而上调miR-223-3p表达后，在MCAO模型中可明显减少脑梗死体积并缓解炎症反应。除小胶质细胞极化外，炎症小体的激活也是脑缺血后神经炎症反应的重要机制。其中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体在神经炎症反应中发挥关键作用，其可诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1（cysteine-aspartic acid

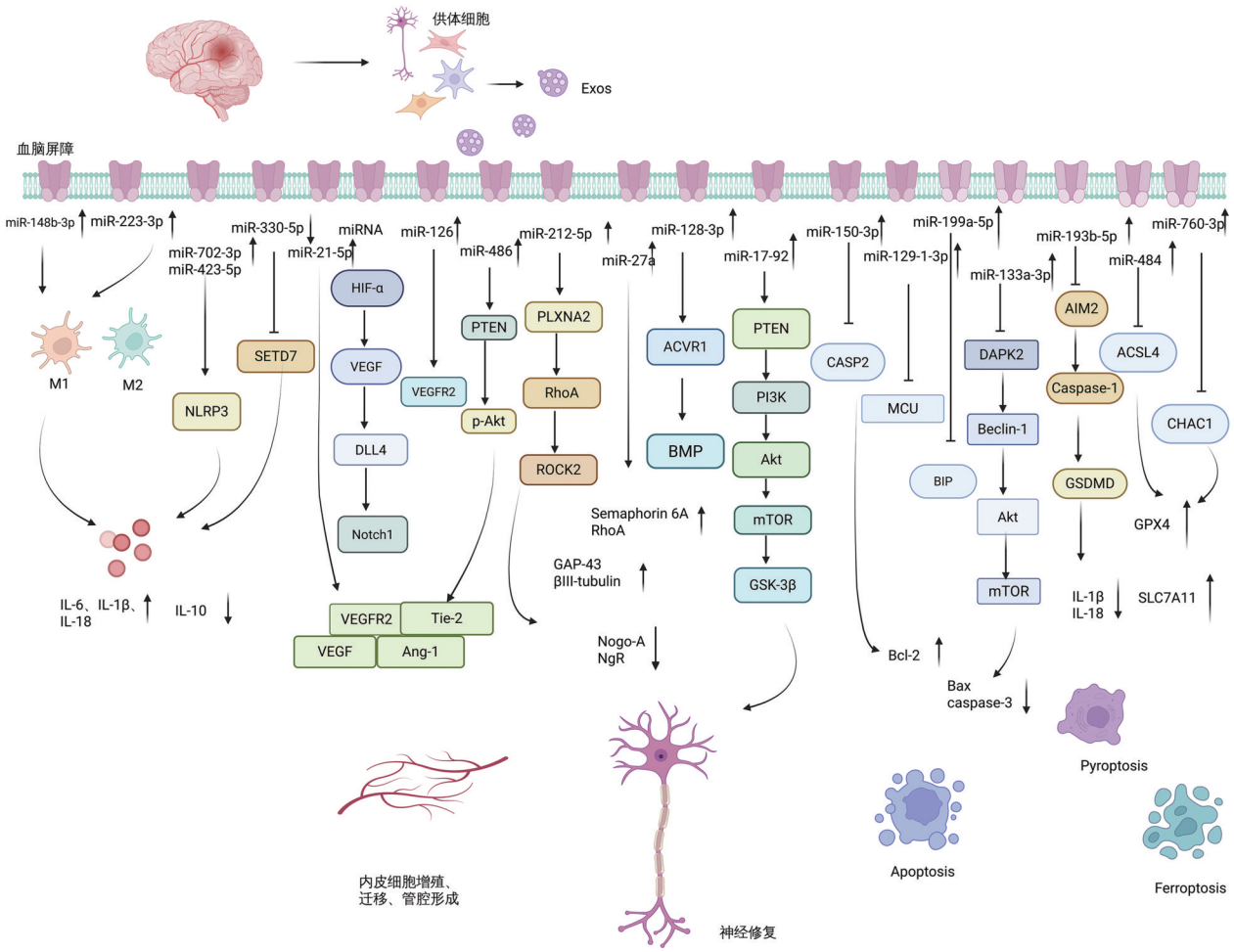


图1 外泌体miRNA调控IS的机制图M1M1

protease 1，caspase-1）的活化，并诱导IL-1β和白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）的成熟释放，从而加剧脑组织炎症损伤[19]。Cuomo O等[20]研究证明，MCAO模型大鼠中注射富含miR-702-3p和miR-423-5p的外泌体，可明显减轻脑缺血损伤并降低神经炎症水平，其机制与下调NLRP3炎症小体相关蛋白表达，抑制炎症因子释放有关。除直接调控炎症信号通路外，外泌体miRNA还可通过影响表观遗传调控参与神经炎症反应。含SET结构域的赖氨酸甲基转移酶7（SET domain containing lysine methyltransferase 7，SETD7）是一种重要的组蛋白甲基转移酶，在炎症相关基因转录调控中发挥作用。有研究表明，SETD7在脑缺血后表达升高，并与炎症反应增强密切相关。Liu WT等[21]在MCAO模型中发现，外泌体miR-330-5p表达下降，而miR-330-5p可通过靶向抑制SETD7的表达，进而下调肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β、IL-6等炎症因子水平，从而减轻神经炎症损伤。综上，外泌体miRNA可通过调节小胶质细胞极化、抑制炎症小体激活以及干预炎症相关表观遗传因子等多种机制参与IS后神经炎症调控，并在IS中发挥重要作用。

2.2 促进血管生成

IS是由脑局部血流灌注不足引起，是导致神经功能缺损的重要原因。血管新生能够改善缺血区域的微循环灌注，并为神经元存活和神经功能恢复提供重要的结构基础。血管新生过程受到多种血管生成信号通路及关键因子的调控。其中，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及血管内皮生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2）是调控血管生成的核心分子，能够促进内皮细胞增殖、迁移和管腔形成；血管生成素-1（angiopoietin-1，Ang-1）及TEK受体酪氨酸激酶（TEK receptor tyrosine kinase，Tie-2）在维持血管稳定性及成熟过程中同样发挥重要作用[22-23]。Hu H等[24]在体内外实验中证实，骨髓间充质干细胞外泌体携带的miR-21-5p可直接上调VEGF、VEGFR2、Ang-1和Tie-2血管生成因子的表达，增强内皮细胞的增殖、迁移及成管功能；进一步研究表明，该过程可提高微血管密度，促进血管新生，从而减少梗死体积并改善神经功能。除直接调控血管生成因子外，外泌体miRNA还可通过调节相关信号通路参与血管新生过程。例如，缺氧诱导因子1Alphα（Hypoxia-Inducible Factor 1 Alphα，HIF-1α）/VEGF/Delta样配体4（Delta-Like Ligand 4，DLL4）/Notch同源物1（Notch Homolog 1，Notch1）信号通路在缺氧诱导的血管生成过程中具有重要作用。Cao YS等[25]发现，内皮祖细胞来源外泌体可通过调节其miRNA的表达水

平激活HIF-1α-VEGF-DLL4-Notch1信号通路，从而增加缺血脑组织的血管密度。同时，Wang JJ等[26]研究表明，内皮祖细胞来源的外泌体富含miR-126，可通过激活VEGFR2相关信号通路促进血管新生，从而改善IS神经功能恢复。此外，磷酸化蛋白激酶B（phosphorylated Akt，p-Akt）是多种血管生长信号通路中的关键枢纽分子[27]。在MCAO模型中，骨髓间充质干细胞来源的外泌体携带的miR-486可通过抑制磷酸酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的表达，上调蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）的磷酸化水平，从而促进内皮细胞存活增强血管生成能力，最终促进神经功能恢复[28]。上述研究表明，外泌体miRNA调控血管生成关键因子及相关信号通路，参与缺血脑组织血管新生过程，并促进神经血管单元的结构与功能重建，为IS的治疗提供了新的潜在干预策略。

2.3 促进神经修复

IS发生后，轴突与突触结构的破坏可导致神经连接受损，是神经功能障碍的重要结构基础。部分miRNA在中枢神经系统中高度表达，并可在树突结构中富集，通过调控树突棘形态及突触结构参与突触可塑性，在神经元发育与损伤修复过程中发挥重要作用[29-30]。研究表明，M2小胶质细胞外泌体中miR-212-5p在MCAO模型中表达上调，而miR-212-5p缺失会加重缺血后脑损伤。机制可能与外泌体miR-212-5p通过调控神经丛蛋白A2（plexin A2，PLXNA2）/Ras同源家族成员A（Ras homolog family member A，RhoA）/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶2（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2，ROCK2）信号通路，上调生长相关蛋白43（growth associated protein 43，GAP-43）、βIII-微管蛋白（beta-III tubulin，βIII-tubulin）等轴突生长相关蛋白表达，同时抑制神经突起生长抑制因子A（Neurite Outgrowth Inhibitor A，Nogo-A）、Nogo-66受体（Nogo-66 receptor，NgR）等轴突生长抑制蛋白，从而促进轴突保护、树突修复及突触可塑性，发挥神经元修复作用[31]。此外，在脑缺血后脑内皮细胞外泌体中miR-27a表达明显升高，外泌体能使miRNA特异性定位于神经元突触前活性区，并通过下调Semaphorin 6A和RhoA等轴突抑制蛋白，增加梗死周围区域和皮质脊髓束的轴突和树突棘密度，改善神经元结构与功能[32]。这些发现证实，外泌体miRNA通过调控轴突生长相关通路及突触结构重塑，在促进神经网络重建过程中发挥重要作用。除了轴突和突触重塑外，少突胶质细胞介导的髓鞘再生同样是IS神经功能恢复的重要基础。少突胶质前体细胞（oligodendrocyte precursor cells，OPCs）是髓鞘再生的主要来源，在脑缺血后血脑屏障受损导致纤维蛋白原外渗，从而抑制OPCs分化并影响髓鞘再生。Hou HQ等[33]研究发现，神经干细胞来源的外泌体miR-128-3p可通过靶向抑制激活素A受体1型（activin A receptor type 1，ACVR1）/骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路，缓解纤维蛋白原对OPCs分化的抑制作用，促进髓鞘再生并减轻脱髓鞘损伤。此外，多能间充质基质细胞来源的外泌体中富含miR-17-92，该miRNA簇通过抑制PTEN并激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3 beta，GSK-3β）信号通路，促进少突胶质细胞新生、神经发生及神经突重塑，从而有助于改善缺血后神经功能恢复[34]。综上所述，外泌体miRNA通过调控轴突生长相关信号通路、促进突触结构重塑以及调节少突胶质细胞分化与髓鞘再生过程，参与IS后神经结构重建，为促进脑缺血后的神经功能恢复提供了新的分子机制依据。

2.4 调控程序性细胞死亡

2.4.1 凋亡 细胞凋亡是一种主动的、有序、受控的细胞死亡形式，具有高度有序性和非炎症性特征，是机体维持组织稳态、清除异常或受损细胞的重要生理机制。其核心调控因子包括半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine-aspartic acid specific protease，Caspase）家族及B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）蛋白家族等。在IS中细胞过度凋亡，易造成神经元及脑组织损伤，加剧IS病理进程。神经干细胞来源的外泌体miR-150-3p在MCAO模型中高表达，其可通过抑制半胱天冬酶-2（caspase-2，CASP2），上调Bcl-2，下调Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）及caspase-3，抑制神经元凋亡[35]。此外，线粒体内Ca^{2+}超载可诱导线粒体膜通透性转换孔开放并激活caspase级联反应，促进凋亡发生。脑源性外泌体miR-129-1-3p可靶向抑制线粒体钙单向转运蛋白的表达，减轻线粒体Ca^{2+}超载，减轻线粒体介导的凋亡[14]。结合免疫球蛋白（binding immunoglobulin protein，BIP）是连接内质网应激与细胞凋亡的关键枢纽分子。Yu YH等[36]通过体内外实验发现，内皮细胞来源的外泌体miR-199a-5p被神经元细胞摄取，并靶向抑制BIP，进一步抑制Bax并上调Bcl-2，从而减轻神经元凋亡。此外，Yang XY等[37]报道，骨髓间充质干细胞来源的外泌体miR-133a-3p通过靶向抑制死亡相关蛋白激酶2（death-associated protein kinase 2，DAPK2），进而调控Beclin-1及Akt/mTOR信号通路，发挥抗凋亡的作用。综上所述，通过调控外泌体携带的miRNA，可多通路调控IS后神经细胞凋亡过程，为IS治疗提供了新的干预策略与理论依据。

2.4.2 焦亡 细胞焦亡是一种程序性、促炎性的细胞死亡方式。其核心特征为炎症小体介导的半胱天冬酶激活及细胞膜穿孔。经典焦亡通路主要由炎症小体激活Caspase-1，进而裂解消皮素D（gasdermin D，GSDMD），其N端片段在细胞膜上形成孔道，导致细胞肿胀破裂，促炎细胞因子IL-1β和IL-18大量释放，引发局部炎症反应，加重IS神经损伤。Wang YJ等[38]研究发现，骨髓间充质干细胞来源的外泌体中过表达的miR-193b-5p可直接靶向抑制黑色素瘤缺失蛋白2（absent in melanoma 2，AIM2），从而阻断炎症小体Caspase-1-GSDMD焦亡通路，下调IL-1β、IL-18的表达水平，抑制焦亡并改善IS的病理进程。

2.4.3 铁死亡 细胞铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化为核心特征的程序性细胞死亡形式。长链酰基辅酶A合成酶4（acyl-CoA synthetase long chain family member 4，ACSL4）

在脂质重塑与铁死亡控制中发挥关键作用，其异常表达可促进不饱和脂肪酸磷脂的过氧化，加速铁死亡进程[39]。Huang MD等[40]报道，运动可诱导骨骼肌释放富含miR-484的外泌体，该miRNA可靶向抑制神经元中的ACSL4的表达，下调脂质过氧化水平，并上调谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）和溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）的表达，从而抑制铁死亡，改善IS神经功能。谷胱甘肽特异性γ-谷氨酰环转移酶1（glutathione-specific gamma-glutamylcyclotransferase 1，CHAC1）高表达会大量消耗神经元中的还原型谷胱甘肽（reduced glutathione，GSH），使神经元更容易发生铁死亡，加重脑组织损伤和功能缺损。脂肪间充质干细胞来源的外泌体中miR-760-3p能够靶向抑制神经元中CHAC1的表达，进一步上调GSH的水平抑制铁死亡，可有效改善OGD/R小鼠的神经功能[41]。

上述研究证明外泌体递送的miRNA能够调控细胞焦亡、铁死亡的信号传导发挥神经保护作用，为IS治疗提供了新的干预靶点（表1），然而，目前该领域相关研究仍较有限，其作用机制及临床转化价值尚需进一步系统阐明。

3 外泌体miRNA生物标志物的潜在价值

在IS的研究中，外泌体来源的miRNA稳定性高、来源广泛与疾病发生发展密切相关，使其逐渐成为潜在的生物标志物，在IS的早期诊断、病情评估及预后预测中展现出重要的应用价值。与传统蛋白标志物相比，外泌体miRNA具有良好的生物稳定性，且可通过血液等体液进行检测，具有相对无创的优势，为IS的临床诊疗提供了新的分子依据。1项纳入582例临床样本的研究显示，与健康对照相比，IS患者血清外泌体miR-369-3p、miR-493-3p、miR-379-5p、miR-1296-5p和miR-1277-5p的表达水平存在明显差异，这对IS具有潜在的诊断价值[42]。在急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）患者中，血清外泌体miR-340-5p水平明显低于健康对照人群，提示其在疾病早期诊断中具有潜在意义[43]。此外，临床观察发现AIS患者血清外泌体miR-9和miR-124表达明显升高，并与神经功能缺损程度及脑梗死体积呈正相关，提示其可能用于评估脑损伤严重程度[44]。Song P等[45]通过受试者工作特征曲线分析发现，外泌体miR-152-3p在AIS患者中的诊断曲线下面积高达0.935，显示出较高

表1 外泌体miRNA调控缺血性脑卒中的机制汇总表

外泌体来源	实验模型	miRNA调控	信号通路/关键分子	调控机制	文献
间充质干细胞	OGD/R	miR-148b-3p↑	DLL4↓ Notch1↓ TNF-a↓ IL-6↓ IL-1β↓	小胶质细胞M2型极化	[17]
间充质干细胞	MCAO/OGD/R	miR-223↓	IL-6↑ IL-1β↑ IL-10↓	小胶质细胞M1型极化	[18]
RLIP处理的动物血浆中	MCAO	miR-702-3p↑ miR-423-5p↑	NLRP3↓	神经炎症	[20]
间充质干细胞	MCAO	miR-330-5p↓	SETD7↓	神经炎症	[21]
骨髓间充质干细胞	MCAO	miR-21-5p↑	VEGF↑ VEGFR2↑ Ang-1↑ Tie-2↑	促进血管新生	[24]
内皮祖细胞	MCAO	miR-15↓ miR-296↓ miR-126↑ miR-214↑ miR-218↑	HIFα-VEGF↑ DLL4-Notch1↓	促进血管新生	[25]
内皮祖细胞	MCAO	miR-126↑	VEGFR2↑	促进血管新生	[26]
骨髓间充质干细胞	OGD/R	miR-486↑	PTEN↓ p-Akt↑	促进血管新生	[28]
M2小胶质细胞	MCAO OGD/R	miR-212-5p↑	PLXNA-RhoA-ROCK2↓ GAP-43↑ βIII↑ Nogo-A↓ NgR↓	神经修复	[31]
脑内皮细胞	MCAO	miR-27a↑	Semaphorin6A↓ RhoA↓	神经修复	[32]
神经干细胞	MCAO	miR-128-3p↑	ACVR1↓ BMP↓	神经修复	[33]
多能间充质基质细胞	MCAO	miR-17-92↑	PTEN↓ PI3K-Akt-mTOR-GSK-3β↑	神经修复	[34]
神经干细胞	MCAO OGD/R	miR-150-3p↑	CASP2↓ Bcl-2↑ Bax↓ Caspase-3↓	凋亡	[35]
脑	MCAO OGD/R	miR-129-1-3p↑	MCU↓	凋亡	[14]
内皮细胞	H/R	miR-199a-5p↑	BIP↓ Bax↓ Bcl-2↑	凋亡	[36]
骨髓间充质干细胞	OGD/R CI/R	miR-133a-3p↑	DAPK2↓ Beclin-1↓ Akt-mTOR↑	凋亡	[37]
骨髓间充质干细胞	MCAO OGD/R	miR-193b-5p↑	AIM2↓ GSDMD-N↓ caspase-1IL-1β↓ IL-18↓	焦亡	[38]
骨骼肌	IS	miR-484↑	ACSL4↓ GPX4↑ SLC7A11↑	铁死亡	[40]
脂肪间充质干细胞	OGD/R	miR-760-3p↑	CHAC1↓ GPX4↑	铁死亡	[41]

的诊断准确性；同时其在急性期低于慢性期，提示其具有动态监测疾病的潜在价值。此外，miR-124-3p水平与血清促炎因子及神经功能评分呈明显相关，进一步支持其在评估疾病严重程度及预测预后中的应用潜力[46]。总体而言，外泌体来源的miRNA凭借其稳定性及与IS病理过程的紧密关联，在IS的早期诊断、病情评估及预后预测中具有广阔的应用前景。然而，现有研究多为单中心、小样本研究，尚缺乏大规模、多中心及标准化检测体系的临床验证，未来仍需开展高质量研究，以推动其临床转化应用。

4 中医药靶向调控外泌体miRNA

从中医理论角度看，缺血性脑卒中多归属于“中风”范畴，其核心病机与气虚血瘀、痰瘀阻络等因素密切相关。近年来研究表明，中医药可通过多靶点调控外泌体miRNA的表达，发挥干预作用。

在神经炎症反应方面，小檗碱预处理的外泌体通过miR-182-5p抑制Ras相关C3肉毒素底物1（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，Rac1）表达，降低IL-1β、IL-6和TNF-α水平，抑制神经炎症反应[47]。同样地，小续命汤通过上调外泌体中的miR-9-5p，抑制IL-1β、IL-6和TNF-α促炎因子的表达，减轻神经炎症[48]。泽泻-白术对药能够抑制外泌体中的miR-200a-3p/miR-141-3p并将其转运至脑微血管内皮细胞，上调其靶基因沉默信息调节因子1（sirtuin 1，SIRT1），降低IL-1β、TNF-α炎症因子释放，减轻炎症反应[49]。除药物干预外，手法治疗亦可通过上调miR-547-3p表达，直接靶向调控丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶4（mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4，MAP4K4）/NF-κB炎症信号通路，减少炎症因子释放，从而缓解神经病理性疼痛并减轻神经炎症反应，该结果提示非药物疗法同样可通过miRNA介导的分子机制发挥抗炎作用。因此，中医药及非药物疗法可通过调节外泌体miRNA，抑制炎症因子表达或相关炎症信号通路，减轻神经炎症反应。

在调控血管生成方面，电针可明显上调MCAO大鼠血浆外泌体miR-210的表达，激活HIF-1α/VEGF/Notch1血管生成信号轴，促进内皮细胞增殖与迁移，增强血管生成能力[50]。类似地，水蛭通过上调miR-126、miR-214、miR-218等促血管生成miRNA，同时下调抗血管生成相关miRNA，促进血管内皮生长因子分泌及血管新生[25]。

促进神经修复方面，川芎嗪预处理可上调外泌体miR-486并抑制PTEN，激活Akt/核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路，促进小胶质细胞向M2型转化并增强神经发生，促进神经功能的修复[51]。银杏内酯B是银杏叶提取物的主要活性成分，经银杏内酯B处理能促进外泌体中miR-299a-3p表达并靶向TLR4作用蛋白（TLR4 interactor with leucine rich repeats，TRIL），调节PI3K/AKT信号通路，改善神经功能损伤[52]。除药物治疗外，Wu CX等[53]研究发现，电针治疗能明显改善MCAO模型小鼠的神经功能缺损，并减少梗死面积。通过比较电针组和对照组之间的差异表达基因及其功能富集分析发现，miR-425-5p-Cdk1、mmu-miR-1186b-Prc1、mmu-miR-434-3p-Prc1和mmu-miR-453-Prc1构成的4个miRNA-mRNA调控网络，均为电针调控且与IS密切相关的关键分子网络。这些调控网络可能主要作用于电针干预下的IS神经元生物学过程。此外，Zhang SH等[54]观察到电针可上调外泌体中miR-146b表达，调控神经分化关键转录因子NeuroD1，促进神经干细胞向神经元的分化。

此外，在调控程序性死亡方面，天麻素可增加循环外泌体中miRNA-20a-5p的含量，循环外泌体可穿过血脑屏障进入脑缺血组织，降低凋亡抑制蛋白（inhibitor of apoptosis protein，IAP）结合蛋白中第二个线粒体来源的半胱天冬氨酸蛋白酶激活剂（second mitochondria-derived activator of caspase，SMAC）、高温需求蛋白A2（high temperature requirement protein A2，HtrA2）、凋亡抑制蛋白结合蛋白（apoptosis inhibitory protein binding protein，ARTs）水平，进而抑制X连锁凋亡抑制蛋白，发挥其抗凋亡作用[55]。苦瓜来源外泌体miR-5813b进入神经元后，直接靶向抑制三结构域蛋白62（tripartite motif-containing protein 62，TRIM62）的表达，调控GPX4泛素化，从而抑制铁死亡[56]。而补阳还五汤中的有效苷类成分可调控外泌体miR-378b，抑制Caspase-1-GSDMD介导的焦亡通路，同时抑制NLRP3介导的炎症细胞死亡过程，从多个层面减轻神经元损伤[57]。

目前中医非药物疗法在该领域的研究仍相对有限，尤其是基于外泌体miRNA机制的研究有待进一步深入。与单一靶点药物不同，中医药干预多通过调控促血管生成、抗炎及神经修复相关miRNA，体现了多靶点、整体调节的特点，与中医“整体观念”具有内在一致性。

5 总结和展望

综上所述，外泌体miRNA作为细胞间信息传递的重要载体，在IS的发生发展过程中发挥关键调控作用。外泌体通过装载特异性miRNA，调控神经炎症、血管生成、神经修复及程序性细胞死亡，在IS病理进程中发挥关键作用。外泌体miRNA具有良好的稳定性和组织特异性，在IS早期诊断与预后评估中的潜在价值逐渐显现。此外，中医药通过多靶点调控外泌体miRNA的表达，干预IS后的多种病理过程，具有独特的优势。尽管外泌体miRNA在IS中取得了一定的研究进展，但仍然存在诸多问题亟待解决。目前，外泌体的分离、鉴定及定量方法并未形成统一的行业标准，检测的经济成本及结果的准确性有待进一步提升。其次，miRNA装载机制及其靶向递送的效率仍需进一步研究，外泌体在体内的分布及潜在的免疫反应限制了其向临床转化。此外，目前大多数研究依然停留在动物及细胞层面，缺乏大量的临床验证。临床患者常合并多种共病，敏感性和特异性不足。因此，未来需建立标准化研究体系、深入解析作用机制及拓展临床研究等方面进一步加强，以推动其向临床应用转化。期待未来有更多的研究为临床应用提供依据与干预策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 王恩惠：论文撰写，绘制图表；秦合伟：指导，论文修改

参 考 文 献

[1] 国家卫生健康委加强脑卒中防治工作减少百万新发残疾工程专家委员会，吉训明.《2024年中国脑卒中防治报告》概要[J]. 首都医科大学学报，2025，46(6)：947-960.
Stroke Prevention Project，National Health Commission，Ji XM. Brief report on stroke prevention and treatment in China，2024[J]. Journal of Capital Medical University，2025，46(6)：947-960.

[2] DeLong JH，Ohashi SN，O'Connor KC，et al. Inflammatory responses after ischemic stroke[J]. Semin Immunopathol，2022，44(5)：625-648.

[3] 霍晓川，高 峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2023[J]. 中国卒中杂志，2023，18(6)：684-711.
Huo XC，Gao F. Chinese Guideline for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke 20233[J]. Chinese Journal of Stroke，2023，18(6)：684-711.

[4] Luo LJ，Hu QR，Yan RJ，et al. Alpha-asarone ameliorates neuronal injury after ischemic stroke and hemorrhagic transformation by attenuating blood-brain barrier destruction，promoting neurogenesis，and inhibiting neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol，2025，62(4)：5252-5272.

[5] Li JR，Song JH，Jia LN，et al. Exosomes in central nervous system diseases：a comprehensive review of emerging research and clinical frontiers[J]. Biomolecules，2024，14(12)：1519.

[6] Li P，Hong GH，Zhan WQ，et al. Endothelial progenitor cell derived exosomes mediated miR-182-5p delivery accelerate diabetic wound healing *via* down-regulating PPARG[J]. Int J Med Sci，2023，20(4)：468-481.

[7] Valadi H，Ekström K，Bossios A，et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol，2007，9(6)：654-659.

[8] van Niel G，D'Angelo G，Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2018，19(4)：213-228.

[9] Kalluri R，LeBleu VS. The biology，function，and biomedical applications of exosomes[J]. Science，2020，367(6478)：eaau6977.

[10] Chen YF，Luh F，Ho YS，et al. Exosomes：a review of biologic function，diagnostic and targeted therapy applications，and clinical trials[J]. J Biomed Sci，2024，31(1)：67.

[11] Shang RF，Lee S，Senavirathne G，et al. microRNAs in action：biogenesis，function and regulation[J]. Nat Rev Genet，2023，24(12)：816-833.

[12] Bofill-De Ros X，Vang Ørom UA. Recent progress in miRNA biogenesis and decay[J]. RNA Biol，2024，21(1)：1-8.

[13] Agarwal U，George A，Bhutani S，et al. Experimental，systems，and computational approaches to understanding the microRNA-mediated reparative potential of cardiac progenitor cell - derived exosomes from pediatric patients[J]. Circ Res，2017，120(4)：701-712.

[14] Liu LY，Chen SR，Liang SL，et al. The expression profile of brain-derived exosomal miRNAs reveals the key molecules responsible for spontaneous motor function recovery in a rat model with permanent middle cerebral artery occlusion[J]. Mamm Genome，2024，35(3)：362-376.

[15] Pan QW，Wang Y，Liu JH，et al. MiR-17-5p mediates the effects of ACE2-enriched endothelial progenitor cell-derived exosomes on ameliorating cerebral ischemic injury in aged mice[J]. Mol Neurobiol，2023，60(6)：3534-3552.

[16] Li R，Liu WC，Yin J，et al. TSG-6 attenuates inflammation-induced brain injury *via* modulation of microglial polarization in SAH rats through the SOCS3/STAT3 pathway[J]. J Neuroinflammation，2018，15(1)：231.

[17] Yi F，Xiao H，Song MY，et al. BMSC-derived exosomal miR-148b-3p attenuates OGD/R-induced HMC3 cell activation by targeting DLL4 and Notch1[J]. Neurosci Res，2024，199：36-47.

[18] Zhao YM，Gan YX，Xu GW，et al. Exosomes from MSCs overexpressing microRNA-223-3p attenuate cerebral ischemia through inhibiting microglial M1 polarization mediated inflammation[J]. Life Sci，2020，260：118403.

[19] Liu XB，Ma HY，Fei LY，et al. HPV-mediated down-regulation of NOD1 inhibits apoptosis in cervical cancer[J]. Infect Agent Cancer，2020，15：6.

[20] Cuomo O，Anzilotti S，Brancaccio P，et al. Systemic administration of blood-derived exosomes induced by remote ischemic postconditioning，by delivering a specific cluster of miRNAs，ameliorates ischemic damage and neurological function[J]. J Cereb Blood Flow Metab，2024，44(12)：1459-1471.

[21] Liu WT，Shen YJ，Pan RC，et al. miR-330-5p from mesenchymal stem cell-derived exosomes targets SETD7 to reduce inflammation in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Mol Histol，2024，56(1)：63.

[22] Bhattacharya D，Chaudhuri S，Singh MK，et al. T11TS inhibits Angiopoietin-1/Tie-2 signaling，EGFR activation and Raf/MEK/ERK pathway in brain endothelial cells restraining angiogenesis in glioma model[J]. Exp Mol Pathol，2015，98(3)：455-466.

[23] Melincovici C S，Boşca A B，Şuşman S，et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J of Morphol Embryol，2018，59(2)：455-467.

[24] Hu H，Hu XW，Li L，et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in ischemic stroke mice *via* upregulation of miR-21-5p[J]. Biomolecules，2022，12(7)：883.

[25] Cao YS，Sun J，Guo LC，et al. Leech extract enhances the pro-angiogenic effects of endothelial cell-derived exosomes in a mouse model of ischemic stroke[J]. Curr Issues Mol Biol，2025，47(7)：499.

[26] Wang JJ，Chen SZ，Zhang WF，et al. Exosomes from miRNA-126-modified endothelial progenitor cells alleviate brain injury and promote functional recovery after stroke[J]. CNS Neurosci Ther，2020，26(12)：1255-1265.

[27] Shiojima I，Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis[J]. Circ Res，2002，90(12)：1243-1250.

[28] Bao HY，Mao SH，Hu XW，et al. Exosomal miR-486 derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes angiogenesis following cerebral ischemic injury by regulating the PTEN/Akt pathway[J]. Sci Rep，2024，14：18086. i

[29] Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, et al. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory[J]. Neuron, 2009, 61(1): 10-26.

[30] Sim SE, Bakes J, Kaang BK. Neuronal activity-dependent regulation of microRNAs[J]. Mol Cells, 2014, 37(7): 511-517.

[31] Li SS, Wu JJ, Xing XX, et al. Focal ischemic stroke modifies microglia-derived exosomal miRNAs: potential role of mir-212-5p in neuronal protection and functional recovery[J]. Biol Res, 2023, 56(1): 52.

[32] Zhang Y, Liu ZW, Chopp M, et al. Small extracellular vesicles derived from cerebral endothelial cells with elevated microRNA 27a promote ischemic stroke recovery[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(1): 224-233.

[33] Hou HQ, Wang YF, Yang L, et al. Exosomal miR-128-3p reversed fibrinogen-mediated inhibition of oligodendrocyte progenitor cell differentiation and remyelination after cerebral ischemia[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(5): 1405-1422.

[34] Xin HQ, Katakowski M, Wang FJ, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats[J]. Stroke, 2017, 48(3): 747-753.

[35] Luo HC, Ye GB, Liu Y, et al. miR-150-3p enhances neuroprotective effects of neural stem cell exosomes after hypoxic-ischemic brain injury by targeting CASP2[J]. Neurosci Lett, 2022, 779: 136635.

[36] Yu YH, Zhou H, Xiong YQ, et al. Exosomal miR-199a-5p derived from endothelial cells attenuates apoptosis and inflammation in neural cells by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Brain Res, 2020, 1726: 146515.

[37] Yang XY, Xu J, Lan SH, et al. Exosomal miR-133a-3p derived from BMSCs alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury *via* targeting DAPK2[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 65-78.

[38] Wang YJ, Chen HP, Fan XH, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-193b-5p reduces pyroptosis after ischemic stroke by targeting AIM2[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32(8): 107235.

[39] Zhuo BF, Qin CY, Deng SZ, et al. The role of ACSL4 in stroke: mechanisms and potential therapeutic target[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(4): 2223-2246.

[40] Huang MD, Cheng SM, Li ZW, et al. Preconditioning exercise inhibits neuron ferroptosis and ameliorates brain ischemia damage by skeletal muscle-derived exosomes *via* regulating miR-484/ACSL4 axis[J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 41(13/14/15): 769-792.

[41] Wang Y, Niu HC, Li LY, et al. Anti-CHAC1 exosomes for nose-to-brain delivery of miR-760-3p in cerebral ischemia/reperfusion injury mice inhibiting neuron ferroptosis[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 109.

[42] Niu MY, Li H, Li X, et al. Circulating exosomal miRNAs as novel biomarkers perform superior diagnostic efficiency compared with plasma miRNAs for large-artery atherosclerosis stroke[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 791644.

[43] Xu C, Yu HL, Chen BL, et al. Serum exosomal mir-340-5p promotes angiogenesis in brain microvascular endothelial cells during oxygen-glucose deprivation[J]. Neurochem Res, 2022, 47(4): 907-920.

[44] Ji QH, Ji YH, Peng JW, et al. Increased brain-specific miR-9 and miR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients [J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163645.

[45] Song P, Sun HQ, Chen HP, et al. Decreased serum exosomal miR-152-3p contributes to the progression of acute ischemic stroke[J]. Clin Lab, 2020, 66(8).

[46] Qi Z, Zhao YY, Su Y, et al. Serum extracellular vesicle - derived miR-124-3p as a diagnostic and predictive marker for early-stage acute ischemic stroke[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 685088.

[47] Ding WL, Gu QC, Liu MM, et al. Astrocytes-derived exosomes pre-treated by berberine inhibit neuroinflammation after stroke *via* miR-182-5p/Rac1 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110047.

[48] Wang ML, Yang YT, Guo YL, et al. Xiaoxuming decoction cutting formula reduces LPS-stimulated inflammation in BV-2 cells by regulating miR-9-5p in microglia exosomes[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1183612.

[49] Wei W, Li HH, Deng YF, et al. The combination of *Alisma* and *Atractylodes* ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury by negatively regulating astrocyte-derived exosomal miR-200a-3p/141-3p by targeting SIRT1[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313: 116597.

[50] Xu SY, Ni SM, Zeng CL, et al. Electro-acupuncture promotes angiogenesis *via* exosomal miR-210 in the hypoxia-induced HUVECs mediated HIF-1α/VEGF/Notch 1 signal pathway[J]. Curr Neurovasc Res, 2022, 19(4): 406-417.

[51] Mao SH, Lan T, Sun YM, et al. Extracellular vesicles enriched with miR-486 from Tetramethylpyrazine-preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells promote microglia/macrophage M2 polarization and enhance neurogenesis in rats with ischemic stroke[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 455.

[52] Zhao DF, Zhao CS, Wang AN, et al. Ginkgolide B attenuates post-stroke cognitive impairment *via* exosomal miR-299a-3p regulation of the TRIL/PI3K/AKT pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2026, 176: 116479.

[53] Wu CX, Zhao LJ, Li XR, et al. Integrated bioinformatics analysis of potential mRNA and miRNA regulatory networks in mice with ischemic stroke treated by electroacupuncture[J]. Front Neurol, 2021, 12: 719354.

[54] Zhang SH, Jin TT, Wang LL, et al. Electro-acupuncture promotes the differentiation of endogenous neural stem cells *via* exosomal microRNA 146b after ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 223.

[55] Nan YN, Zhu WH, Zhu B, et al. Gastrodin facilitates recovery of neurological function of MCAO rats through upregulating miR-20a-5p/XIAP pathway *via* exosome[J]. Neuroreport, 2023, 34(14): 685-692.

[56] Huang LY, Liu YN, Li LL, et al. *Momordica charantia* small extracellular vesicles mitigate neuronal ferroptosis by inhibition of GPX4 ubiquitination in ischemic stroke[J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157298.

[57] Lang T, Qin KY, Shao L, et al. Glycosides of Buyang Huanwu decoction alleviate cerebral infarction injury by inhibiting neuronal pyroptosis *via* astrocyte-derived exosomal miR-378b_L+1[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 352: 120234.

(收稿:2026-03-24;修回:2026-04-24;录用:2026-04-28)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

王恩惠,秦合伟.外泌体miRNA在缺血性脑卒中的作用及中医药调控研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-8.