

引用:陈博威,易健,刘柏炎.长链非编码 RNA 对脑缺血后的调控机制及中医药干预的研究进展[J].湖南中医杂志,2021,37(3):178-180.

长链非编码 RNA 对脑缺血后的调控机制 及中医药干预的研究进展

陈博威¹,易健²,刘柏炎^{1,3}

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙,410007;

3. 益阳医学高等专科学校,湖南益阳,413000)

[关键词] 脑缺血;lncRNA;中医药;综述;学术性

[中图分类号]R277.73 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.03.060

目前,缺血性脑卒中仍然是全世界病死率、致残率最高的疾病之一^[1]。尽管临床上溶栓、神经保护的治疗有一定的疗效,但仍难以令人满意。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类不能编码翻译蛋白质,但是却能通过转录和转录后水平上调基因的表达,积极参与许多重要生物过程的 RNA。近年来研究表明,lncRNA 参与了脑缺血的损伤、血管新生与神经再生等病理生理反应^[2]。同时,以 lncRNA 为靶点的中药抗脑损伤研究也成为研究领域的热点。本文就 lncRNA 与脑缺血的相关性及中药对其的干预作用进行综述,希望为脑缺血的诊疗提供新的突破点。

1 lncRNA 概述

在哺乳动物中有大约 98% 的 RNA 是非翻译的调节性 RNA 分子,因其不被翻译成蛋白质,长期以来这些区域的转录本一直被认为是“转录噪音”。但随着研究的深入,这些非编码 RNA 被发现可以通过细胞周期调控、剪接调控、mRNA 降解、基因印记、染色质重塑等形式,积极参与许多重要的生物过程^[3-4]。根据长度,非编码 RNA 可分为长度小于 200nt 的微小 RNA(miRNA)与长度大于 200nt 的 lncRNA,其中 lncRNA 占绝大部分^[5]。目前发现 lncRNA 作用机制主要包括转录调节和转录后调节。在转录水平上,许多定位在细胞核的 lncRNA 通过三维接近或亲和的方式,构建不同类型的染色质调控蛋白,与特定位点上的染色质进行识别和作用,整合和协调染色体的形状,进而抑制或激活基因的表达。另外 lncRNA 还可以直接通过甲基化修饰染色质的方式调控基因的表达^[6];在转录后水平上,lncRNA 可作为竞

争性内源 RNA(ceRNA),通过特异性结合 miRNA,减少 miRNA 与下游靶基因的结合,从而实现基因的调控^[7]。此外 lncRNA 也可直接与 mRNA 结合,影响相关基因的表达^[8]。lncRNA 通过上述途径在各种疾病中起着重要的作用。

2 lncRNA 与脑缺血

缺血性脑卒中因其高发病率、高病死率及高致残率一直以来都是研究的热点之一。近年来,大量研究表明 lncRNA 参与了脑缺血后各种生物学过程,lncRNA 可能是发挥抗脑缺血损伤的新靶点。

2.1 lncRNA 与血管新生 促进脑缺血后血管新生有助于恢复梗死组织供血,加强神经修复。有研究表明,小核仁 RNA 宿主基因 12(SNHG12)作为一种新发现的 lncRNA,在脑缺血后可通过调控血管内皮生长因子(VEGF)与低氧诱导因子(HIF-1)的表达,促进血管新生,降低脑缺血损伤^[9-10]。而 Zhang B 等^[11]研究表明,lncRNA INK4 基因座的反义非编码 RNA(ANRIL)在脑缺血后表达大量增加,并使 VEGF 与微血管密度上调,提示其能够在脑缺血后诱导血管生成,促进神经修复。此外,有学者发现 lncRNA 母系表达基因 3(MEG3)在脑缺血后显著降低,lncRNA MEG3 过表达则会抑制脑缺血后神经功能恢复并降低血管密度;而沉默 lncRNA MEG3 基因的表达可以促进血管生成,改善脑缺血损伤^[12]。通过抑制血管内皮细胞 Notch 通路,能够逆转 lncRNA MEG3 下调所诱导的促血管生成作用。推测 lncRNA MEG3 可能通过 Notch 通路调控脑缺血后的血管新生。

2.2 lncRNA 与炎症反应 脑缺血后的炎症反应因其特有

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2018JJ2413);湖南省中医药科研计划项目(2020098);湖南中医药大学中医学一级学科开放性项目(2018ZYX12)

第一作者:陈博威,男,2017 级硕士研究生,研究方向:中医药防治心脑血管疾病的研究

通讯作者:刘柏炎,男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治心脑血管疾病的研究,E-mail:liubaiyan@

的“级联效应”在缺血性脑卒中发生发展过程中起着重要作用。近年来大量研究表明,lncRNA广泛参与了脑缺血后的炎症反应。如上文提及的lncRNA ANRIL可通过激活CARD8来抑制NF- κ B的表达,从而降低炎症反应^[13]。另有学者发现lncRNA肺腺癌转移相关转录因子1(MALAT1)的沉默会导致单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)的表达增加,提示lncRNA MALAT1能通过抑制炎症反应发挥抗脑缺血损伤的作用^[14]。有研究表明lncRNA 1810034E14Rik在脑缺血后能够抑制小胶质细胞的活化,降低炎症反应^[15]。而lncRNA H19基因敲除后会逆转小胶质细胞的活化并降低脑缺血后与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,提示lncRNA H19与TNF- α 呈正相关^[16]。Qi X等^[17]研究表明,lncRNA小核仁RNA宿主基因14(SNHG14)会海绵吸附MIR-145-5p,从而显著促进缺氧缺糖环境下的小胶质细胞活化,并释放TNF- α 与NO,lncRNA SNHG14基因敲除则会降低脑缺血中的炎症水平。上述研究说明lncRNA在脑缺血后炎症反应中有重要作用。

2.3 lncRNA与凋亡及自噬 脑缺血病灶内存在缺血核心区和缺血半暗带,核心区细胞坏死为不可逆性损伤,而半暗带内细胞则以凋亡与自噬占主导,为可逆性损伤。抑制半暗带细胞凋亡及自噬也是缺血性卒中的治疗方法之一。lncRNA亦参与了脑缺血后细胞凋亡与自噬的发生。研究表明,通过沉默lncRNA MALAT1会诱导促脑缺血后凋亡因子的生成,推测其可能具有抑制细胞凋亡的作用^[14];还能调节脑缺血时miR-30a的表达来抑制细胞自噬,减轻神经元死亡^[18]。有研究表明,lncRNA牛磺酸调节基因1(TUG1)在脑缺血后能够海绵吸附miR-9,通过抑制miR-9的活性进而减弱对下游凋亡因子BCL211的抑制作用^[19],提示TUG1可能在脑缺血后具有促进细胞凋亡的作用。lncRNA MEG3与lncRNA H19有多重作用,如lncRNA MEG3在脑缺血后同样具有海绵吸附效应,通过抑制miR-181b-12/15-LOX,进而加重细胞凋亡^[20]。在脑缺血动物模型和低氧低糖/复氧细胞模型中发现,lncRNA H19表达均上调,而抑制lncRNA H19表达可抑制细胞死亡和自噬^[21]。

2.4 lncRNA与神经再生 大量研究证实脑缺血能诱导脑内神经干细胞增殖与分化,诱导神经再生,进而促进功能恢复。如何进一步促进神经再生,一直以来都是神经病学热点。lncRNA可特异性表达于神经干细胞中,在神经干细胞的增殖与分化过程中起着重要作用^[22]。有学者发现,lncRNA Pnky能通过多聚嘧啶串结合蛋白1相互作用,调控神经干细胞的分化,lncRNA Pnky基因敲除后,新生神经元数目会明显上升^[23]。此外Yi M等^[24]研究发现,沉默lncRNA大肠肿瘤形成差异表达基因(CRND)的表达,也能够诱导神经元的分化和神经纤维的再生。小鼠坐骨神经损伤后,lncRNA Silc1、lncRNA Norris 1与lncRNA uc.217能够通过各类下游靶基因调控神经再生^[25-26]。由此可见,ln-

cRNA可能为寻找和探索脑缺血后神经再生提供新思路。

3 中医药与lncRNA

全转录组学中的RNA种类非常丰富,并且存在非常复杂的调控网络,这与中医学崇尚的整体观念不谋而合。目前,中医药对lncRNA的研究还相对较少,属于初步探索阶段。既往研究发现白藜芦醇、姜黄素等多种中药活性成分能够通过调控各类lncRNA发挥抗癌作用^[27-28]。也有研究表明中医药能够通过调控lncRNA发挥促进血管新生、抑制凋亡的作用^[29-30]。

中医学将脑缺血归为“中风”范畴。通过采集缺血性中风急性期患者的血清,有学者筛选出中风病阴阳类证及与正常组对比的lncRNA差异表达谱,并发现急性缺血性中风的发生发展与血糖、血脂及同型半胱氨酸的代谢有关^[31-32]。脑心通胶囊是治疗脑缺血的有效中成药,通过观察脑心通胶囊肠吸收液对LPS诱导的炎症后细胞lncRNA的差异表达,推测脑心通胶囊可能通过调控lncRNA生长停滞特异性转录本5(Gas5)及其靶向的mRNA抑制炎症反应,发挥抗脑缺血损伤的作用^[33]。Cui H等^[34]则发现补阳还五汤可影响脑损伤大鼠脑组织18个lncRNA差异表达,这些RNA生物学机制可能与血红蛋白复合物、氧转运蛋白活性和丙酮酸代谢有关。

4 小结

近年来,人们在揭示lncRNA在缺血性中风中的潜在作用方面已取得了不少进展,但目前lncRNA在正常和病理条件下的生物学功能和机制还需进一步研究,在数量众多的lncRNA中是否还有其他一些更重要的RNA,哪些可能会成为识别脑缺血的生物标志物和新的治疗靶点还有待发掘;同时,中医药在治疗脑缺血上的独特优势,究竟是通过介导哪些lncRNA和信号通路而发挥作用,若能阐明此类问题,将为中医药治疗缺血性脑损伤提供新的实验依据。

参考文献

- [1] MEMBERS WG,MOZAFFARIAN D,BENJAMIN EJ,et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update:a report from the American Heart Association[J]. Circulation,2016,133(4):e38-e360.
- [2] AKELLA A,BHATTARAI S,DHARAP A. Long noncoding RNAs,in the pathophysiology of ischemic stroke[J]. Neuromolecular medicine,2019,4(21):474-483.
- [3] FU Z,WU H,ZHENG Y,et al. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions[J]. Science China Life Sciences,2013,56(10):876-885.
- [4] MERCER TR,MATTICK JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation[J]. Nature Structural & Molecular Biology,2013,20(3):300-307.
- [5] WAN P,SUW,ZHUO Y. The role of long noncoding RNAs in neurodegenerative diseases[J]. Molecular Neurobiology,2017,54(3):2012-2021.

- [6] MOHAMMAD F, MONDAL T, GUSEVA N, et al. Kcnq1ot1 noncoding RNA mediates transcriptional gene silencing by interacting with dnmt1[J]. *Development*, 2010, 137(15):2493-2499.
- [7] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011, 146(3):358.
- [8] WOJCIECH SM, IZABELA M. lncRNA-RNA interactions across the human transcriptome[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3):e150353.
- [9] ZHAO M, WANG J, XI X, et al. SNHG12 promotes angiogenesis following ischemic stroke via regulating miR-150/VEGF pathway[J]. *Neuroscience*, 2018, 15(10):390.
- [10] ZHANG L, LUO X, CHEN F, et al. lncRNA SNHG1 regulates cerebrovascular pathologies as a competing endogenous RNA through HIF-1 α /VEGF signaling in ischemic stroke[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 7(119):5460-5472.
- [11] ZHANG B, WANG D, JI T, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17347-17359.
- [12] LIU J, LI Q, ZHANG K, et al. Downregulation of the long non-coding RNA meg3 promotes angiogenesis after ischemic brain injury by activating notch signaling[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(10):8179-8190.
- [13] BAI Y, NIE S, JIANG G, et al. Regulation of CARD8 expression by ANRIL and association of CARD8 single nucleotide polymorphism rs2043211 (p. C10X) with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(2):383-388.
- [14] ZHANG X, TANG X, LIU K, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke[J]. *Journal of Neuroscience*, 2017, 37(7):1797.
- [15] ZHANG X, ZHU X, JI B, et al. lncRNA-1810034E14Rik reduces microglia activation in experimental ischemic stroke[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 1(16):75.
- [16] WANG J, ZHAO H, FAN Z, et al. Long noncoding RNA H19 promotes neuroinflammation in ischemic stroke by driving histone deacetylase 1-dependent M1 microglial polarization[J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2211-2221.
- [17] QI X, SHAO M, SUN H, et al. Long non-coding RNA SNHG14 promotes microglia activation by regulating miR-145-5p/PLA2 g4A in cerebral infarction[J]. *Neuroscience*, 2017, 4(21):348.
- [18] GUO D, MA J, YAN L, et al. Down-Regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-dependent autophagy by regulating miR-30a in cerebral ischemic stroke[J]. *Cellular Physiology & Biochemistry*, 2017, 12(8):182-194.
- [19] CHEN S, WANG M, YANG H, et al. lncRNA TUG1 sponges microRNA-9 to promote neurons apoptosis by up-regulated Bcl2l11 under ischemia[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 485(1):167-173.
- [20] LIU XM, HOU LJ, HUANG WW, et al. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2016, 10(382):201.
- [21] WANG J, CAO B, HAN D, et al. Long non-coding RNA H19 induces cerebral ischemia reperfusion injury via activation of autophagy[J]. *Aging and Disease*, 2017, 8(1):71-84.
- [22] RAMOS AD, DIAZ A, NELLORE A, et al. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(5):616-628.
- [23] RAMOS AD, ANDERSEN RE, LIU SJ, et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and post-natal neural stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4):439-447.
- [24] YI M, DAI X, LI Q, et al. Downregulated lncRNA CRNDE contributes to the enhancement of nerve repair after traumatic brain injury in rats[J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2019, 18(18):2332-2343.
- [25] PERRY R, HEZRONI H, GOLDRICH M, et al. Regulation of neuro-regeneration by long noncoding RNAs[J]. *Molecular cell*, 2018, 3(72):553-567.
- [26] YAO C, WANG J, ZHANG H, et al. Long non-coding RNA uc. 217 regulates neurite outgrowth in dorsal root ganglion neurons following peripheral nerve injury[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2015, 42(1):1717-1725.
- [27] AAMERI RFHA, SHETHS, ALANISI EMA, et al. Tonic suppression of PCAT29 by the IL-6 signaling pathway in prostate cancer: reversal by resveratrol[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(5):e177198.
- [28] ZAMANI M, SADEGHIZADEH M, BEHMANESH M, et al. Dendrosomal curcumin increases expression of the long non-coding RNA gene MEG3 via up-regulation of epi-miRNAs in hepatocellular cancer[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10):961-967.
- [29] 姜凌宇, 杜仲-刺蒺藜药对通过调控 lncRNA 保护血管内皮的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [30] 欧红令, 王永和, 张一鸣. 大株红景天注射液辅助治疗老年不稳定型心绞痛患者疗效及对血清 lncRNA TUG1、lncRNA MIAT 的影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(2):75-79.
- [31] 何春华. 急性缺血性脑卒中阴阳类证与血清 lncRNA 水平的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [32] 刘文琛, 李国铭, 何春华, 等. 急性缺血性中风阴阳类证的血清转录组学特征分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15):122-130.
- [33] 贡磊磊. 基于炎症反应的脑心通胶囊防治脑缺血作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [34] CUI H, LIU T, LI P, et al. An intersectional study of lncRNAs and mRNAs reveals the potential therapeutic targets of buyang huanwu decoction in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 46(5):2173.