

其他神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002979

长链非编码 RNA 调控脑缺血/再灌注损伤 作用机制的研究进展

邓 玲, 董 志

(重庆医科大学药学院生物化学与分子药理学重点实验室, 重庆 400042)

【摘要】缺血性脑卒中(ischemia stroke, IS)具有高发病率和致死率特征。现有治疗 IS 的方法临床效果有限, 仍需探寻治疗 IS 的新方法。越来越多的研究证实长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)对脑缺血/再灌注损伤有保护作用, 被期望成为治疗 IS 的潜在靶点。本文就 LncRNA 对脑缺血/再灌注损伤的保护作用及其机制研究进展作一综述, 以期 LncRNA 对 IS 作用的临床研究提供思路; 提出在进一步做临床研究前, 需要研究 LncRNA 是否有诱发 IS 颅内出血转化的安全性问题, 并设计研究适合人用的剂型和给药方式。

【关键词】缺血性脑卒中; 脑缺血/再灌注损伤; 长链非编码 RNA

【中图分类号】R964

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-31

Advances in effects of long noncoding RNA on regulating ischemia-reperfusion injury

Deng Ling, Dong Zhi

(College of Pharmacology, The Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology,
Chongqing Medical University)

【Abstract】Ischemia stroke (IS) has high morbidity and high mortality worldwide. As effective treatments for IS remain limited, a better new therapeutic intervention target is needed. Increasing evidence suggests that long noncoding RNA (LncRNA) has protective effect on cerebral ischemia-reperfusion injury, and it is expected to be a potential target for the treatment of IS. This paper has reviewed the protective effects and the mechanism of LncRNA on IS, so as to provide ideas for further clinical research on the related fields. Additionally, this paper has pointed out that it would be necessary to study whether LncRNA could induce intracranial hemorrhage transformation in IS before further applying it to clinical research, and it would be suggested to design dosage forms and administration methods suitable for human use.

【Key words】ischemia stroke; cerebral ischemia-reperfusion injury; long noncoding RNA

缺血性脑卒中(ischemia stroke, IS)又称脑梗死,是由各种原因所致脑部血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧而发生局限性坏死和脑软化,出现相应神经功能缺损,约占全部脑卒中的 70%^[1]。IS 导致神经功能损伤、偏瘫、失语等症状,严重影响患者身心健康和生活质量^[2-3]。中国最近的一次大规模流行病学调查研究显示,脑卒中患病率为 1 114.8/10 万

人,缺血性脑卒中占 77.8%;发病率 246.8/10 万人,缺血性脑卒中占 69.6%;死亡率 114.8/10 万人^[4-5]。缺血性脑卒中的发病有年轻化发展趋势,从 1994 年到 2010 年,18~50 岁缺血性脑卒中患者发病率增加 40%^[6-7]。

目前,治疗 IS 主要采用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓和手术机械取栓^[8]。2.4%~10% 接受溶栓治疗的患者在溶栓治疗后 24~36 h 会出现颅内出血并发症,其中有 50% 的患者出现神经功能障碍加重,甚至死亡^[1];卒中后 6 h 内为溶栓治疗时间窗,有的患者因发病时间、地点等原因不能在溶栓治疗时间窗内得到及时治疗。而手术机械取栓创伤大,且有的患者发生梗死的位置不适合手术机械取栓。因此,仍需研究寻找治疗 IS 的新方法。

作者介绍:邓 玲, Email: 328599998@qq.com,

研究方向:神经药理。

通信作者:董 志, Email: 100798@cqmu.edu.cn。

基金项目:重庆市自然科学基金面上资助项目(编号:stc2018jcyjAX0378)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220302.1432.002.html>
(2022-03-06)

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是一类转录本大于 200 nt 的核苷酸,位于细胞核或胞浆内,以 RNA 形式在表观遗传学、转录调控及转录后调控等层面调控基因的表达水平及功能^[9]。越来越多的研究证实 LncRNA 对生物的细胞形态、细胞分化、器官发育和维持正常生理生化功能起重要作用^[10-11]。LncRNA 也参与疾病的发生和发展^[10,12],部分 LncRNA 调控失衡会导致神经系统疾病发生^[13]。有研究表明 LncRNA 可能参与 IS 病理生理过程,并可能成为治疗 IS 的潜在靶点^[14-15]。本文就 LncRNA 对脑缺血/再灌注损伤的病理机制和对不同脑细胞的作用及其机制研究进展作一综述,以期将 LncRNA 对 IS 的研究结果进一步成果转化和开展临床研究提供思路。

1 LncRNA 调控 IS 发病病理机制

IS 发病后,脑缺血缺氧导致神经细胞损伤的病理过程复杂,包括脑血流中断造成局部脑组织缺血缺氧、线粒体功能障碍、能量代谢障碍、兴奋性氨基酸释放增加、Ca²⁺超载、自由基过度增加、细胞凋亡、炎症反应、自噬和铁死亡等导致脑组织细胞产生损伤级联反应^[16]。越来越多的研究表明 LncRNA 参与调控脑缺血/再灌注损伤的病理过程^[17]。

1.1 自噬

自噬(autophagy)是指细胞利用溶酶体降解受损的细胞器和大分子物质的生物过程,对细胞内代谢过程、细胞内环境稳态的维持具有重要作用^[18]。然而,脑缺血/再灌注损伤诱发的过度自噬可导致细胞死亡^[19]。KCNQ1OT1 是一个非编码反义 RNA,IS 患者血清 KCNQ1OT1 表达升高,大脑中动脉堵塞(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)小鼠血清和脑组织 KCNQ1OT1 表达升高^[20]。体内实验表明,敲低 KCNQ1OT1 减少脑梗死面积和神经功能缺损,通过调节氧糖剥夺/复灌(oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)细胞的自噬来改善细胞活力和细胞凋亡;敲低 KCNQ1OT1 可能通过 miR-200a/FOXO3/ATG7 通路抑制脑缺血/再灌注诱导的自噬过度激活^[20]。LncRNA H19(H19)位于人类 11p15.5 和小鼠 7 号染色体,IS 患者血清中 H19 表达水平升高,体内、体外脑缺血/再灌注损伤模型 H19 表达水平升高,下调 H19 减少脑缺血/再灌注损伤自噬激活, H19 通过调控 DUSP5-ERK1/2 通过抑制自噬过度激活^[21]。

1.2 凋亡

细胞凋亡指为维持内环境稳定,细胞自主有序的程序性死亡。控制脑缺血/再灌注损伤诱发的细胞凋亡是减少 IS 损伤的有效途径^[22]。MCAO/R 小鼠脑组织 LncRNA imprinted and accumulated in nucleus(Rian)表达下调,过表达 MCAO/R 小鼠 Rian 改善小鼠神经系统评分、减少脑梗死体积,过表达 Rian 抑制促凋亡因子 Bax 和 caspase-3 表达,升高抗凋亡因子 Bcl-2 表达,抑制脑缺血/再灌注诱发的神经元凋亡^[23]。IS 患者血清 LncRNA rhabdomyosarcoma 2-associated transcript

(RMST)表达升高,敲低 RMST 减少 OGD/R 处理后的小鼠脑神经瘤细胞(N2a)凋亡, RMST 可能作为竞争性内源 RNA 负调节 miR-377/SEMA3A 减少 OGD/R N2a 细胞凋亡^[24]。LncRNA Oprm1 在缺血性脑损伤中表达降低,过表达 LncRNA Oprm1 减少 MCAO/R 小鼠脑梗死面积,改善神经行为评分,明显降低 caspase-3 水平,减轻脑缺血/再灌注诱导的细胞凋亡, LncRNA Oprm1 可通过调控 miR-155/GATA3 减少脑缺血/再灌注诱发的凋亡^[25]。

1.3 炎症

脑缺血/再灌注诱发的神经炎症级联反应会诱发神经细胞损伤,减轻 IS 神经炎症反应是保护脑缺血/再灌注损伤的有效方法^[26]。IS 患者血浆的 LncRNA ZFAS1 水平下调,过表达 ZFAS1 减轻 MCAO/R 模型大鼠神经功能缺损和神经元损伤,过表达 ZFAS1 减少 OGD/R PC12 细胞促凋亡因子 Bax、caspase-3 表达,增加抗凋亡因子 Bcl2 表达水平;还能通过负调控 miR-582-3p 减少促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)释放^[27]。IS 患者血清中 LncRNA myocardial infarction-associated transcript(MIAT)表达水平较正常人上升,下调 MIAT 可减少 MCAO/R 小鼠神经功能损伤和脑组织损伤,可作为内源性竞争 RNA 负调控 microRNA-874-3p 而减少促炎因子 IL-1 β 水平,减少脑缺血/再灌注诱发神经炎症反应^[28]。IS 患者血清中 LncRNA ANRIL(ANRIL)表达水平比正常人上升,下调 ANRIL 可减少 MCAO/R 小鼠神经功能损伤和脑组织损伤,可通过抑制 NF- κ B 表达减少促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ,减少脑缺血/再灌注诱发神经炎症反应^[29]。

1.4 铁死亡

铁死亡是新发现的一种细胞程序性死亡。脂质过氧化物增加是铁死亡的主要特征。脑缺血/再灌注损伤导致过量铁积累会促进自由基产生并加重神经元损伤^[30]。LncRNA plasmacytoma variant 1(PVT1)位于人染色体 8q24, IS 患者 PVT1 表达水平比正常人高;敲低 PVT1 抑制 MCAO/R 小鼠、OGD/R PC12 细胞脂质过氧化和铁沉积,显著抑制铁死亡, LncRNA PVT1 可能通过调控 miR-214 介导的 p53 和 TFR1 调节铁死亡^[31]。

2 LncRNA 对脑缺血/再灌注损伤脑细胞的保护作用

相关研究证实 LncRNA 可保护脑缺血/再灌注损伤的神经元、神经胶质细胞、血管细胞、周皮细胞、细胞基质等脑细胞组织,参与脑缺血/再灌注损伤脑组织损伤和修复的机制。

2.1 神经元

IS 患者神经元损伤会导致进行性痴呆和认知功能退化,而神经元损伤不可逆,保护 IS 患者神经元尤为重要^[32]。LncRNA growth-arrest-specific transcript 5(GAS5)会加重 OGD/R 小鼠皮层原代神经元损伤, GAS5 可调控丝裂原活化

蛋白激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4, MAP4K4) 功能和甲基化;缺血性脑卒中患者血清中 MAP4K4 的表达明显低于健康受试者;OGD/R 处理的小鼠皮层原代神经元 MAP4K4 被甲基化,而过表达 MAP4K4 抑制 OGD/R 处理的小鼠皮层原代神经元凋亡;沉默 GAS5 通过增加 MAP4K4 抑制脑缺血/再灌注诱导的神经元凋亡和神经损伤^[33]。IS 患者血清中 LncRNA H19(H19)的表达明显高于健康受试者,下调 H19 可通过调控 miR-19a/Id2 通路减少 OGD/R 诱发的神经元凋亡,减少 MCAO/R 大鼠神经元损伤^[34]。MCAO/R 小鼠脑组织 LncRNA maternally expressed gene 3 (MEG3) 表达升高,用 pcDNA-MEG3 质粒过表达小鼠原代神经元,神经元死亡增加;用干扰质粒 si-MEG3 下调 OGD/R 处理后的小鼠原代神经元,神经元死亡减少;进一步研究证实 MEG3 激活 p53 转录活性,通过与 p53 结合介导缺血性神经死亡^[35]。LncRNA HOXA transcript at the distal tip (HOTTIP) 是位于 HOXA 基因簇的 5'端,在 MCAO/R 小鼠脑和 OGD/R 处理后的皮层原代神经元表达降低,内源竞争性 miR-143 表达调控己糖激酶 2 表达,过表达 HOTTIP 减少脑缺血/再灌注诱发的神经元损伤^[36]。

2.2 脑血管细胞

血管生成可修复受损血管,促进脑微血管血管生成是治疗 IS 的一种有前景的方法^[37]。LncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (Malat1) 是一种高度丰富且进化保守的 LncRNA, Malat1 可调节内皮细胞功能和血管生长;MCAO/R 小鼠脑血管、OGD/R 处理后的小鼠原代微血管内皮细胞 Malat1 表达水平升高;与野生型 MCAO/R 小鼠比, Malat1 基因敲除的 MCAO/R 小鼠脑梗死面积、炎症反应和凋亡更严重;说明 Malat1 在脑微血管系统中发挥抗凋亡和抗炎作用,减少脑血管损伤^[38]。LncRNA small nucleolar RNA host gene 12 (SNHG12) 在 OGD/R 处理后的人原代脑微血管内皮细胞 (HBMECs)、MCAO/R 小鼠脑分离出的脑微血管中表达水平上升^[39];SNHG12 可能作为分子海绵吸附 miR-150 调节血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达来促进 MCAO/R 小鼠血管生成^[40]。OGD/R 处理后的人原代脑微血管内皮细胞 (HBMECs) 和小鼠脑微血管内皮细胞 (b.End3) LncRNA rhabdomyosarcoma 2-associated transcript (RMST) 表达上升,下调 RMST 可作为内源竞争性 RNA 调控 miR-204-5p/VCAM1 信号通路减轻 OGD/R 诱导的 HBMEC 和 b.End.3 细胞损伤^[41]。LncRNA small nucleolar RNA host gene 8 (SNHG8) 在 OGD/R 处理后的小鼠脑微血管内皮细胞、原代小胶质细胞和 MCAO/R 小鼠脑组织表达均降低;SNHG8 作为内源性竞争性 RNA 吸附 miR-425-5p 调控 SIRT1/NF- κ B 减少脑缺血/再灌注诱发的脑微血管内皮细胞、小胶质细胞产生的炎症反应,保护 MCAO/R 小鼠血脑屏障^[42]。

2.3 小胶质细胞

IS 发病后,小胶质细胞会释放多种炎症细胞因子,小胶质细胞在脑缺血/再灌注诱发的神经炎症中发挥关键作

用^[43]。MCAO/R 小鼠海马区、纹状体、大脑皮层和血浆 LncRNA Nespas (Nespas) 表达水平呈时间依赖性升高,下调 Nespas 使 MCAO/R 小鼠脑梗塞面积增大,神经功能缺损更严重;OGD/R 小胶质细胞 Nespas 明显增加,下调 Nespas 加剧 OGD/R 小胶质细胞的死亡;Nespas 阻止 TRIM8 和 TAK1 的相互作用,使 TAK1 和 NF- κ B 失活,进而减轻 MCAO/R 或 OGD/R 诱导的小胶质细胞细胞死亡和炎症反应,减轻缺血/再灌注诱导的损伤^[44]。LncRNA taurine up-regulated gene 1 (TUG1) 在成人大脑中广泛表达,OGD/R 处理后的小胶质细胞中 TUG1 水平上调,敲低 TUG1 促使小胶质细胞从 M1 型转化为 M2 型;通过负调控 miR-145a-5p 抑制 NF- κ B 激活,减少促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 的产生和增加抗炎细胞因子 IL-10^[45]。OGD/R 小胶质细胞 LncRNA 1810034E14Rik 明显降低,上调 LncRNA 1810034E14Rik 可能通过抑制 NF- κ B 通路减少小胶质细胞活化,减少炎症反应^[46]。

2.4 神经干细胞

脑缺血/再灌注损伤诱发的神经元损伤可通过保护神经干细胞而有限神经再生,神经干细胞位于室下区和海马齿状回,室下区的神经干细胞能生成神经细胞和少突胶质祖细胞。Fan BY 等^[47]报道在 MCAO/R 小鼠室下区神经干细胞总共检测到 6 101 个 LncRNA,与正常小鼠 (155 个 LncRNAs) 相比下调 (<0.33 倍),86 个 LncRNAs 在中风后上调,H19 表达水平升高接近 20 倍;敲除 H19 抑制神经干细胞的增殖和存活,并阻断神经干细胞分化成为神经元,神经干细胞的 LncRNA H19 通过影响染色质重塑蛋白来介导卒中后神经再生。

2.5 巨噬细胞

单核巨噬细胞可分泌保护性重塑因子,有利于恢复脑缺血/再灌注损伤神经元功能、血管重塑^[48]。MCAO/R 小鼠脑梗死区 LncRNA Macp1l (Gm15628) 表达水平升高,在体内和体外脑缺血再灌注模型下调 LncRNA Macp1l 可减少炎症反应;下调 Macp1l 可通过调控 LCP1 抑制单核巨噬细胞的迁移和吞噬能力,减少 MCAO/R 小鼠脑梗死面积、改善神经行为功能,减少单核巨噬细胞在脑梗死区的浸润^[49]。

3 结论和展望

本文综述了 LncRNA 可影响自噬、炎症、凋亡和铁死亡等过程介导 IS 发病的病理进程;可影响 IS 患者大脑神经元、胶质细胞、脑微血管内皮细胞、神经干细胞、巨噬细胞等细胞的功能,提示 LncRNA 在 IS 发病进展中起重要作用,可能成为治疗 IS 的潜在靶点。

目前,要将这些关于 LncRNA 在 IS 领域的研究结果进一步成果转化、开展临床研究,还需要做一些相关工作:①需明确 LncRNA 的安全性。现有治疗 IS 的主要方法是 rt-PA 静脉溶栓治疗,但 rt-PA 有诱发颅内出血转化加重损伤甚至死亡的风险。血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 损伤会增加 IS

患者发生颅内出血转化风险^[50];过表达 LncRNA SNHG8 可通过调控 miR-449c-5p/SIRT1/FoxO1 信号通路而影响 MCAO/R 大鼠 BBB 功能^[51],过表达 LncRNA SNHG8 还可通过调控 miR-425-5p/SIRT1/NF- κ B 信号通路影响 MCAO/R 小鼠 BBB 功能^[42];因此,关注 LncRNA 对 IS 的保护作用时,还需关注该 LncRNA 是否会影响 BBB 功能而增加 IS 颅内出血转化风险。如有,则进一步开发该 LncRNA 治疗 IS 则需做效益/风险评估分析。②需设计适合人用的剂型。在体内、体外脑缺血/再灌注模型干预 LncRNA 采用构建质粒或用慢病毒载体,应用到人则需设计符合人用的剂型。③设计适合人用的给药方式。为了将构建的携带 LncRNA 的质粒或病毒能快速给药到实验动物脑组织,一般采用侧脑室注射质粒。对于那些实施机械取栓的患者,可以在实施机械取栓手术完成时,沿手术通路给予质粒到病灶处,而对于不实施机械取栓的患者则需考虑合适给药方式。

综上所述,目前已有较多关于 LncRNA 对 IS 的作用研究,将这些研究成果进一步成果转化、开展临床研究,还需要明确 LncRNA 的安全性问题。此外,还需设计适合人用的剂型和给药方式等。

参 考 文 献

- [1] Campbell BCV, de Silva DA, MacLeod MR, et al. Ischaemic stroke[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 70.
- [2] GBD DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1260–1344.
- [3] Krafft PR, Bailey EL, Lekic T, et al. Etiology of stroke and choice of models[J]. Int J Stroke, 2012, 7(5): 398–406.
- [4] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759–771.
- [5] Wu SM, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394–405.
- [6] Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 790–801.
- [7] Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon stroke registry[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(5): 509–513.
- [8] Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4): 165260.
- [9] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2018, 172(3): 393–407.
- [10] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding rna classification[J]. Trends Genet, 2015, 31(5): 239–251.
- [11] Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13): 2491–2509.
- [12] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(9): 761–772.
- [13] Clark BS, Blackshaw S. Long non-coding RNA-dependent transcriptional regulation in neuronal development and disease[J]. Front Genet, 2014, 5: 164.
- [14] Deng QW, Li S, Wang H, et al. Differential long noncoding RNA expressions in peripheral blood mononuclear cells for detection of acute ischemic stroke[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(14): 1597–1614.
- [15] Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs[J]. Stroke, 2012, 43(10): 2800–2802.
- [16] Muthaian R, Minhas G, Anand A. Pathophysiology of stroke and stroke-induced retinal ischemia: emerging role of stem cells[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(3): 1269–1279.
- [17] Bao MH, Szeto V, Yang BB, et al. Long non-coding RNAs in ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 281.
- [18] Barangi S, Hayes AW, Reiter R, et al. The therapeutic role of long non-coding RNAs in human diseases: a focus on the recent insights into autophagy[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 22–29.
- [19] Puyal J, Clarke PG. Targeting autophagy to prevent neonatal stroke damage[J]. Autophagy, 2009, 5(7): 1060–1061.
- [20] Yu SJ, Yu MJ, He X, et al. KCNQ1OT1 promotes autophagy by regulating miR-200a/FOXO3/ATG7 pathway in cerebral ischemic stroke[J]. Aging Cell, 2019, 18(3): e12940.
- [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 Dis, 2017, 8(1): 71–84.
- [22] Uzdensky AB. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins[J]. Apoptosis, 2019, 24(9/10): 687–702.
- [23] Yao P, Li YL, Chen Y, et al. Overexpression of long non-coding RNA Rian attenuates cell apoptosis from cerebral ischemia-reperfusion injury via Rian/miR-144-3p/GATA3 signaling[J]. Gene, 2020, 737: 144411.
- [24] Zhao L, Zhang M, Yan F, et al. Knockdown of RMST impedes neuronal apoptosis and oxidative stress in OGD/R-induced ischemic stroke via depending on the miR-377/SEMA3A signal network[J]. Neurochem Res, 2021, 46(3): 584–594.
- [25] Jing HY, Liu LY, Jia Y, et al. Overexpression of the long non-coding RNA Oprm1 alleviates apoptosis from cerebral ischemia-reperfusion injury through the Oprm1/miR-155/GATA3 axis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2431–2439.
- [26] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 142.

- [27] Zhang YY, Zhang YP. lncRNA ZFAS1 improves neuronal injury and inhibits inflammation, oxidative stress, and apoptosis by sponging miR-582 and upregulating NOS3 expression in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1337–1350.
- [28] Zhang S, Zhang Y, Wang N, et al. Long non-coding RNA MIAT impairs neurological function in ischemic stroke via up-regulating microRNA-874-3p-targeted IL1B[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 175: 81–89.
- [29] Deng L, Guo Y, Liu JD, et al. Long noncoding RNA ANRIL knockdown attenuates neuroinflammation following ischemic stroke via suppressing the expression of NF- κ B *in vitro* and *in vivo*[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(9): 767–777.
- [30] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165–176.
- [31] Lu JJ, Xu F, Lu H. LncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118305.
- [32] Puig B, Brenna S, Magnus T. Molecular communication of a dying neuron in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): E2834.
- [33] Deng YM, Chen DD, Gao F, et al. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-dependent MAP4K4 methylation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(5): 950–966.
- [34] Xiao ZP, Qiu YM, Lin YY, et al. Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11): 3585–3600.
- [35] Yan HL, Yuan JP, Gao LK, et al. Long noncoding RNA MEG3 activation of p53 mediates ischemic neuronal death in stroke[J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 191–199.
- [36] Wang Y, Li GC, Zhao L, et al. Long noncoding RNA HOTTIP alleviates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury via modulating miR-143/hexokinase 2 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 10107–10117.
- [37] Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1): 16–19.
- [38] Zhang XJ, Tang XL, Liu K, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke[J]. *Neurosci*, 2017, 37(7): 1797–1806.
- [39] Zhang J, Yuan L, Zhang X, et al. Altered long non-coding RNA transcriptomic profiles in brain microvascular endothelium after cerebral ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2016, 277: 162–170.
- [40] Zhao M, Wang J, Xi XL, et al. SNHG12 promotes angiogenesis following ischemic stroke via regulating miR-150/VEGF pathway[J]. *Neuroscience*, 2018, 390: 231–240.
- [41] Yin DL, Xu FR, Lu M, et al. Long non-coding RNA RMST promotes oxygen-glucose deprivation-induced injury in brain microvascular endothelial cells by regulating miR-204-5p/VCAM1 axis[J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119244.
- [42] Tian JN, Liu YH, Wang ZQ, et al. LncRNA Snhg8 attenuates microglial inflammation response and blood-brain barrier damage in ischemic stroke through regulating miR-425-5p mediated SIRT1/NF- κ B signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5): e22724. DOI: 10.1002/jbt.22724.
- [43] Al Mamun A, Chauhan A, Qi SH, et al. Microglial IRF5-IRF4 regulatory axis regulates neuroinflammation after cerebral ischemia and impacts stroke outcomes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(3): 1742–1752.
- [44] Deng YM, Chen DD, Wang LY, et al. Silencing of long noncoding RNA nespas aggravates microglial cell death and neuroinflammation in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1850–1858.
- [45] Wang HY, Liao SJ, Li HJ, et al. Long non-coding RNA TUG1 sponges miR-145a-5p to regulate microglial polarization after oxygen-glucose deprivation[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 215.
- [46] Zhang X, Zhu XL, Ji BY, et al. LncRNA-1810034E14Rik reduces microglia activation in experimental ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 75.
- [47] Fan BY, Pan WL, Wang XL, et al. Long noncoding RNA mediates stroke-induced neurogenesis[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(8): 973–985.
- [48] Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2135.
- [49] Wang Y, Luo Y, Yao Y, et al. Silencing the lncRNA Macp1l in pro-inflammatory macrophages attenuates acute experimental ischemic stroke via LCP1 in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(4): 747–759.
- [50] Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(9): 1181–1185.
- [51] Zhang DB, Pan N, Jiang C, et al. LncRNA SNHG8 sponges miR-449c-5p and regulates the SIRT1/FoxO1 pathway to affect microglia activation and blood-brain barrier permeability in ischemic stroke[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(5): 953–966.

(责任编辑:周一青)