

DOI: 10.13376/j.cblls/2022155

文章编号: 1004-0374(2022)11-1409-12

# 长链非编码RNA在神经精神性疾病中的研究进展

陈晓雨<sup>1</sup>, 徐文锦<sup>2,3</sup>, 楼忠泽<sup>4</sup>, 刘惠芬<sup>2,3</sup>, 阮列敏<sup>4\*</sup>

(1 宁波大学医学院, 宁波 315211; 2 宁波市康宁医院, 宁波市微循环与萘萘类药研究所, 宁波 315200; 3 浙江省戒毒研究重点实验室, 宁波 315200; 4 宁波市第一医院, 宁波 315700)

**摘要:** 神经精神性疾病发病率正逐年上升, 由其引起的疾病负担已成为社会主要公共卫生问题之一。目前, 神经精神性疾病的病理学机制还未完全阐明。探索神经精神性疾病的发病机制、可靠的生物标志物及有效的治疗方法一直是研究的热点。越来越多研究表明, 长度超过 200 个核苷酸的长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在转录及转录后水平等调控介导许多神经系统疾病的病理过程, 被认为是各种神经精神性疾病的关键调节分子。本文系统阐述了 lncRNA 的生物学功能及其在中枢神经系统中的作用, 尤其是 lncRNA 调控阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、精神分裂症 (schizophrenia, SZ)、自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 和抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 等神经精神性疾病的发病机制, 为探索 lncRNA 参与神经精神性疾病调控的表观遗传机制提供新的视角。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 神经精神性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 精神分裂症; 药物成瘾; 孤独症; 抑郁症

中图分类号: Q522; R75 文献标志码: A

## Research progress of long non-coding RNA in neuropsychiatric diseases

CHEN Xiao-Yu<sup>1</sup>, XU Wen-Jin<sup>2,3</sup>, LOU Zhong-Ze<sup>4</sup>, LIU Hui-Fen<sup>2,3</sup>, RUAN Lie-Min<sup>4\*</sup>

(1 Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2 Ningbo Kangning Hospital, Ningbo Institute of Microcirculation and Henbane, Ningbo 315200, China; 3 Key Laboratory of Addiction Research of Zhejiang Province, Ningbo 315200, China; 4 Ningbo First Hospital, Ningbo 315700, China)

**Abstract:** The incidence rates of neuropsychiatric diseases are increasing and the resulting burden of neuropsychiatric diseases has become one of the major public health problems. At present, the pathological mechanism of neuropsychiatric diseases has not been fully clarified. Exploring the pathogenesis, reliable biomarkers and effective treatment methods of neuropsychiatric diseases has always been the focused areas. Recently, long non-coding RNA (lncRNA) with a length of more than 200 nucleotides has been considered as a key regulator of various neuropsychiatric diseases. More and more studies have shown that the abnormal regulation of lncRNA at the transcriptional and post transcriptional levels is related to the pathogenesis of many nervous system diseases. In this paper, we systematically summarize the biological functions of lncRNA and its role in the central nervous system, and then discuss the pathogenesis of neuropsychiatric diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), schizophrenia (SZ), autism spectrum disorder (ASD), major depressive disorder (MDD), thus providing new insights into the pathological mechanism of neuropsychiatric diseases from the epigenetic perspective.

收稿日期: 2022-05-18; 修回日期: 2022-07-14

基金项目: 浙江省公益类项目(LGF22G30010); 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1065, 2022KY1175); 宁波市科技项目(2021J273, 2017C510010); 浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金项目(202103); 浙江省医学重点扶植学科建设项目(00-F06)

\*通信作者: E-mail: 13805869162@163.com

**Key words:** long non-coding RNA; neuropsychiatric disorders; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; schizophrenia; drug addiction; autism spectrum disorder; major depressive disorder

人类基因组计划发现人类基因组超过 85% 的基因被转录, 但只有不到 2% 可编码蛋白质, 其中大部分转录为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。长链 ncRNA (long non-coding RNA, lncRNA) 作为 ncRNA 的一员, 可通过与蛋白质、RNA、DNA 或它们的组合复合体相互作用来影响蛋白质功能, 其功能由定位、序列和二级结构决定。lncRNA 主要定位在细胞核, 少量存在于细胞质。lncRNA 的表达水平通常低于蛋白质编码基因, 同时, lncRNA 表现出更多的组织特异性, 特别在大脑中表达丰富, 提示了其在神经系统疾病中可能发挥作用。lncRNA 起初被认为是基因组转录的“噪音”, 是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物, 不具有生物学功能。随着测序及分子生物学等技术的发展, 对 lncRNA 的研究不断深入, 发现其参与了机体重要的生物过程, 例如表观遗传、转录调控、转录后调控、细胞发育及分化等<sup>[1]</sup>。相比于蛋白质编码基因, 以 lncRNA 为代表的 ncRNA 的研究较少, 对其功能了解有限。与目前研究较为清楚的微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 相比, lncRNA 的作用机制非常复杂, 没有一种普遍的作用模式, 它以许多不同的方式来调控基因和蛋白质的合成, 关于其功能至今尚未完全清楚。目前已知 lncRNA 调控基因的方式有顺式 (通过招募调控因子到基因座调节邻近基因的表达等) 和反式作用 (在远离其转录位点的区域调控染色质状态和基因表达等)。另外, lncRNA 还可以通过竞争性地结合 miRNAs 位点以内源竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 机制调控 miRNAs 靶基因表达。近年来, lncRNA 通过上述调控方式应用于肿瘤及心血管疾病等的机制研究较多。除此之外, 其在神经精神性疾病中的作用也越来越受关注。因此, 本文较系统地总结了 lncRNA 在中枢神经系统中的功能和在神经精神性疾病中的最新研究进展, 为更加深入理解神经精神性疾病的发病机制提供新思路。

## 1 lncRNA 概述

以 200 个核苷酸为界值, ncRNA 可分为短链 ncRNA (small ncRNA, sncRNAs) 和 lncRNA。比较具有代表性的 sncRNAs 有 miRNAs、与 piwi 蛋白相作用的 RNA (piwi interacting RNAs, piRNAs)、内源性

小干扰 RNA (endogenous small interference RNAs, esiRNAs)、微核 RNA (micronucleus RNAs, snRNAs)、核仁小 RNA (small nucleolus RNAs, snoRNAs) 等。目前已发现在人类基因组中超过 5 000 条编码 lncRNA 的基因。截至目前, lncRNA 的分类尚无统一标准, 基于 lncRNA 在基因组上相对于蛋白质编码基因的位置, lncRNA 可分为五类: (1) 基因间 lncRNA (long intergenic non-coding RNAs, lincRNA), 具有独立的转录单元但不与蛋白质转录本重叠组成; (2) 内含子 lncRNA, 转录自蛋白质编码基因内含子区域的内含子转录本; (3) 正义 lncRNA, 由蛋白质编码基因的正义链转录, 该正义链与同一链上蛋白质编码基因的至少一个外显子重叠, 并且具有相同的转录方向, 正义 lncRNA 可能与蛋白质编码基因部分重叠或可能覆盖蛋白质编码基因的全部序列; (4) 反义 lncRNA, 由蛋白质编码基因的互补 DNA 链转录, 它们以相反方向转录, 并与蛋白质编码基因的至少一个外显子重叠; (5) 双向 lncRNA, 从蛋白质编码基因两条反向互补链转录, 转录方向与蛋白质编码基因转录方向相反<sup>[2]</sup>。此外, 根据形状又可将 lncRNA 分为线性 lncRNA 和环状 lncRNA。从结构上来讲, lncRNA 和信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 具有不同的结构, 但大多数 lncRNA 结构上具有相似性。就相似性而言, 它们通常都是经 RNA 聚合酶 II 转录、5' 加帽、剪接和多聚核苷酸化等一系列过程加工而成。区别 lncRNA 和 mRNA 还有一个比较通用的方法: lncRNA 往往比 mRNA 短, 由于缺乏开放阅读框无法翻译, lncRNA 表达水平相对较低, 且一级序列保守性差。

lncRNA 可通过与 DNA/RNA 结合或与蛋白质结合发挥其功能。此外, lncRNA 可以通过转录和转录后水平调节 RNA 剪接、编辑、定位、翻译和降解等加工过程。大多数 lncRNA 位于细胞核内, 通过与染色质修饰复合物相互作用起到染色质修饰拼接作用或通过转录因子结合发挥转录协同调控因子功能。例如, 在雌性哺乳动物中, 每个细胞中两条 X 染色体之一上基因的转录沉默可实现 X 染色体失活的剂量补偿, 而 lncRNA-XIST 通过顺式调控机制在雌性剂量补偿发育过程中发挥了重要作用<sup>[3]</sup>。此外, 它还可通过染色质标记沉积和将不活

跃的 X 染色体转移到核的外围来抑制整个染色体的表达。在细胞核内, lncRNA 通常在 RNA 加工过程(编辑、剪接和与 miRNA 共同调控 mRNA 的表达)中发挥作用。而且, lncRNA 也和其他编码和非编码 RNA 结合以 ceRNAs 机制调控转录。而且, lncRNA 还可作为 miRNA 的分子海绵, 并“滴定”miRNA 水平, 从而增加 miRNA 靶向的 mRNA 的表达<sup>[4]</sup>。

## 2 lncRNA在中枢神经系统中的功能

中枢神经系统具有高度有序的结构, 其复杂的发育过程和功能依赖于基因调控网络对细胞中基因表达的精确时空控制, 一旦调控网络失调则将导致神经发育受损或功能障碍。研究表明 lncRNA 在调控神经系统发育过程中具有重要作用。有研究报道, 基因组中大约 40% 的 lncRNA 在脑组织中特异性表达。和其他组织部位相比, lncRNA 在脑组织中的表达丰度更高。而且, 与蛋白质编码基因相比, lncRNA 在脑组织中表现出更高的时间和空间特异性。还有研究发现, lncRNA 在不同的年龄组和不同的脑组织(大脑皮层、海马等)中展现出不同的表达谱, 例如, lncRNA-HAR1 (HAR1 是重叠于 *HAR1F* 基因的 lncRNA) 在 Cajal-Retzius 神经元中特异性表达并与大脑皮层发育密切相关<sup>[5-6]</sup>, 暗示了 lncRNA 在不同的阶段或脑区中特异性表达调控基因从而影响中枢神经系统的功能。此外, Mercer 等<sup>[7]</sup>分析艾伦脑图谱中原位杂交数据发现, 有 849 条 lncRNA (共检测了 1 328 条) 在成年小鼠脑中表达, 且大部分 lncRNA 特异性分布在海马、皮层和小脑等脑区, 甚至在海马的齿状回亚区或小脑浦肯野细胞中, 提示中枢神经系统正常功能的执行与 lncRNA 密切相关。Mercer 团队进一步的研究显示, lncRNA 在神经元和少突胶质细胞系特化、神经元-胶质细胞命运转变和少突胶质细胞系髓鞘化等过程中均呈现动态表达模式, 进一步提示 lncRNA 参与并调控了中枢神经系统发育及分化过程<sup>[7]</sup>。在胚胎干细胞/祖细胞增殖过程中, 细胞特异性基因调控程序的激活决定了细胞发育的命运, 而 lncRNA 在胚胎早期至大脑成熟的各个发育阶段均控制着这一程序<sup>[8]</sup>。此外, lncRNA 参与了小鼠海马中  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元正常发育的调控, 这对胚胎和成年大脑的学习记忆至关重要<sup>[9]</sup>。上述研究提示了 lncRNA 在中枢神经系统的正常发育过程中发挥着重要作用。

lncRNA 与神经元分化相关, 在增殖性的神经

干细胞/祖细胞中, lncRNA 调控细胞类型特异的基因顺式激活, 从而促进哺乳动物大脑中早期胚胎干细胞到终端细胞的发育过程<sup>[10]</sup>。lncRNA-DALI 通过多种机制驱动神经母细胞瘤细胞中必要的神经元分化基因的表达来促进神经元的分化。lncRNA-DALI 可以通过顺式调控作用促进 *Pou3f3* 表达, 其与 lncRNA-DALI 形成反式作用调节复合物并调节神经分化基因的表达<sup>[11]</sup>。

神经元突触连接及连接强度在感觉体验及外界环境影响下发生特异性改变, 称为突触可塑性, 该特性是学习、记忆和认知的神经生物学基础, 对维持神经通路稳定性起关键作用<sup>[8]</sup>。神经突触的发生、生长和可塑性都需要 lncRNA 的参与。lncRNA 通过动态监测和整合多个转录及转录后事件调节突触的可塑性, 维持认知和记忆过程<sup>[9]</sup>。在这些调控神经元可塑性的 lncRNA 中, BC1/BC200 是研究的比较深入的两个。BC1 位于神经元树突中, 是翻译的特异性阻遏物。BC1 抑制了 48S 起始前复合物的形成, 从而在起始水平抑制了蛋白质的翻译, 并且缺乏 BC1 会导致神经过度兴奋<sup>[12-13]</sup>。此外, 在神经元中, 突触树突微结构域中的局部蛋白质合成与突触的可塑性有关。BC200 选择性表达于突触后神经元树突中, 通过阻断转录起始调节局部蛋白质合成, 从而控制信号转导<sup>[14]</sup>。

脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是一类生长因子, 其对神经元生长、突触可塑性以及学习和记忆过程至关重要<sup>[15-17]</sup>。BDNF-AS 为 BDNF 的反义 lncRNA, 在体内和体外抑制 BDNF-AS 的表达均导致 BDNF mRNA 和蛋白质水平升高, 从而促进神经轴突的生长和成熟, 表明 BDNF-AS 在 BDNF 功能中起重要作用<sup>[18-19]</sup>。BDNF-AS 通过将人类同源物 2 (EZH2) 和多梳抑制复合体 2 (PRC2) 增强子募集到 BDNF 启动子区域来抑制 BDNF 转录<sup>[19-20]</sup>。

综上所述, lncRNA 在调节中枢神经系统的发育、分化、神经可塑性等功能中发挥着重要的作用, 其可能通过干扰大脑的正常发育、神经环路的连接及信号通路的转导等引起神经精神性疾病的发生。

## 3 lncRNA在神经精神性疾病中的作用

lncRNA 可调控细胞的分化和功能。相比其他非编码 RNA, lncRNA 调控机制多样化, 其表达改变后可影响蛋白质合成、代谢和其他生物功能。研究证明, lncRNA 失调与各种神经系统疾病有关,

包括神经退行性疾病和神经精神疾病。lncRNA 可调控细胞信号通路和线粒体功能, 它们的失调可能导致神经元死亡和脑萎缩, 暗示了其在神经系统疾病的病理生理学中发挥重要作用。因此, 深入了解 lncRNA 参与精神疾病病理生理学的作用机制至关重要。通过展开对 lncRNA 在疾病中的研究, 能够更好地了解神经系统疾病的潜在过程 (例如所涉及的信号通路, 发现更多有效的靶点), 从而丰富临床中对精神疾病的认识和探索更好的诊断工具及新的治疗靶点。本文着重介绍一些 lncRNA 与神经精神性疾病 (阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症等) 的相关研究, 从而有助于从表观遗传学角度了解神经系统疾病的发病机制。

### 3.1 lncRNA与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是常见的与衰老相关的神经退行性疾病, 也是痴呆症的病因之一。AD 的特点是皮质神经元逐渐退化, 导致脑组织萎缩、痴呆和渐进性的学习认知能力下降等临床症状<sup>[21]</sup>。目前认为 AD 主要病理特征为细胞外 A $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积形成的细胞外老年斑和细胞内高度磷酸化的 Tau 蛋白为主要成分形成的神经纤维缠结<sup>[22]</sup>。在 AD 的病理过程中有许多异常表达的 lncRNA, 其调控了 A $\beta$  和 Tau 蛋白的表达, 暗示了 lncRNA 在 AD 的发生发展中扮演着重要作用。

迄今为止研究较多的 lncRNA 转录本之一是 BACE1-AS, 它为  $\beta$  位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE1) 的反义转录本, BACE1 被证明与淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 聚集在神经元上有关<sup>[23]</sup>。有报道在 AD 患者大脑的多个脑区 (顶叶、小脑、海马、内嗅皮层和额上回) 中 BACE1-AS 表达水平增加, 进一步在人 SH-SY5Y 细胞中利用 siRNA 技术干扰 BACE1-AS, 发现 BACE1-AS 和 *BACE1* mRNA 显著减少<sup>[24]</sup>。同时, 在 HEK-SW 细胞中干扰 BACE1-AS 能显著减少 A $\beta$ 1-40 和 A $\beta$ 1-42 的表达; 为进一步在体内探索 BACE1-AS 的生物学功能, 研究者在 Tg19959 小鼠 (一种 AD 小鼠模型) 第三脑室中直接注射 siRNA 干扰 BACE1-AS, 发现在腹侧海马和小脑中 *BACE1* mRNA 和蛋白显著减少<sup>[24]</sup>。上述研究表明, *BACE1* mRNA 和蛋白的表达受到 BACE1-AS 的调控, 从而可能驱动了 AD 疾病的病理发展<sup>[24]</sup>。值得注意的是, 有报道 *BACE1* 编码的酶负责 APP 的裂解,

*BACE1* 过度表达可导致错误折叠蛋白质合成增加, 并且 BACE1-AS 在 AD 患者血浆中表达升高, 更进一步证明了 BACE1-AS 水平可作为 AD 患者脑淀粉样变的血浆生物标志物<sup>[25]</sup>。lncRNA-51A 是分拣蛋白相关受体 L1 (sortin-related receptor 1, *SORL1*) 基因间内含子型 lncRNA, lncRNA-51A 表达驱动了 *SORL1* 的剪接转变, 使得 *SORL1* 蛋白从典型的长蛋白变体 A 转变为选择性剪接的蛋白形式, 这一过程使得 *SORL1* 变体 A 的合成减少, 导致 APP 的加工受损, 最终导致 A $\beta$  形成增加, 而且在 AD 患者大脑皮层中 lncRNA-51A 表达水平增加<sup>[26]</sup>。

在 lncRNA 参与调控 Tau 蛋白的磷酸化影响 AD 的病理机制中, Zhao 等<sup>[27]</sup> 利用 AD 小鼠模型发现 lncRNA NEAT1 在 AD 小鼠脑区中表达增加, 并在 PC-12 细胞中证明了敲低 lncRNA NEAT1 可抑制 Tau 蛋白的磷酸化。同样, 在利用 A $\beta$ 1-42 处理 SH-SY5Y/SK-N-SH 细胞构建的 AD 模型中发现 lncRNA SOX21-AS1 表达显著增加, 而抑制 lncRNA SOX21-AS1 的表达可显著降低 Tau 蛋白的磷酸化水平<sup>[27]</sup>。Yan 等<sup>[28]</sup> 利用 AD 小鼠模型发现 lncRNA00507 在海马和皮层中表达增加, 并在 A $\beta$ 1-42 诱导的 SH-SY5Y AD 细胞中发现 lncRNA00507 可靶向 miR-181c-5p 调控微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein Tau, MAPT) 和 Tau 微管蛋白激酶 2 (tau-tubulin kinase-1, TTBK1) 的表达。此外, 作者进一步在体内和体外实验中证明了 lncRNA00507 可作为 miR-181c-5p 的分子海绵调控 MAPT 和 TTBK1 从而激活 P25/P35/GSK3 $\beta$  信号通路, 介导 Tau 蛋白过度磷酸化<sup>[28]</sup>。上述研究表明, 在 AD 中表达失调的 lncRNA NEAT1、lncRNA SOX21-AS1 及 lncRNA-00507 等可作为 AD 诊断和治疗的潜在靶标。

除此之外, 还有报道了 lncRNA 可通过调控炎症反应及产生神经毒性等方式参与 AD 的发生与发展。例如, lncRNA-17A 被发现在 AD 患者皮层中表达明显升高, 深入研究发现 lncRNA-17A 的异常表达与炎症刺激有关, 并在体外实验中证明了 lncRNA-17A 通过影响 GABAB2 受体, 导致 GABAB 信号转导异常, 并促进 A $\beta$  形成<sup>[29]</sup>。在细胞中过表达 lncRNA-01311 能改善 A $\beta$ 1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡、增殖、自噬和 APP 积累<sup>[30]</sup>。在 AD 患者中, lncRNA BC200 随年龄的增长和疾病的进展逐渐增加, 其过度表达可导致神经元中突触和树突退化, 最终可能导致局部 A $\beta$  蛋白沉积<sup>[31]</sup>。利用 AD 细胞模型发现 lncRNA MAGI2-AS3 可作为

miR-374b-5p 分子海绵, 减轻 A $\beta$  诱导的神经毒性和神经炎症<sup>[32]</sup>。lncRNA BDNF-AS 和 lncRNA GDNF-OS 分别为 BDNF 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的反义转录本, 上述二者均对神经营养因子的表达具有负性调节作用。事实上, 低水平的 BDNF 和 GDNF 可抑制 A $\beta$  的形成, 对 AD 具有保护作用<sup>[33]</sup>。上述研究提示许多 lncRNA 在 AD 的病理生理过程中发挥极其重要的作用。

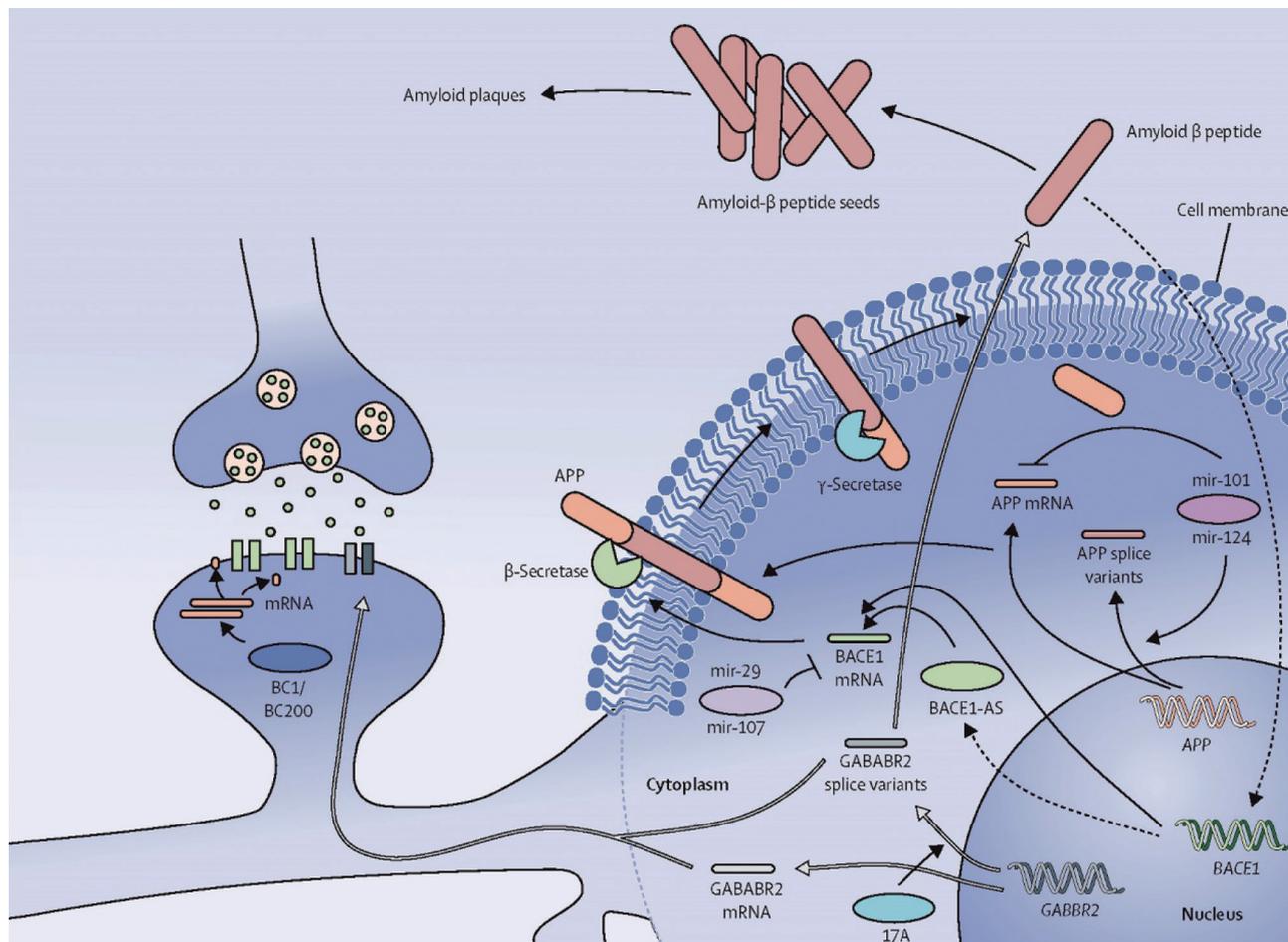
AD 是一种多因素导致的精神疾病, 与多种危险因素 (包括生物和社会心理因素) 有关。其中与 AD 发病机制相关的 APP 及 BACE1, 受到 ncRNA (包括 miRNA 及 lncRNA) 的广泛调控 (图 1)<sup>[34]</sup>。此外, 近年来, lncRNA 参与的表观遗传机制调控 AD 相关靶基因的研究陆续被报道。目前在 AD 细胞、动物和患者中发现了很多异常表达的 lncRNA, 这为揭示 AD 的疾病病理机制提供了新思路, 也为诊治提供了更多的候选靶点。

### 3.2 lncRNA 与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是多因素导致的, 与衰老高度相关的神经退行性疾病, 表现为慢性进行性运动障碍, 主要由大脑中分泌多巴胺的细胞变性死亡所引起。目前认为 PD 的主要病理特征包括三个方面: 一是以黑质致密区 (substantia nigra compact area, SNpc) 为代表的中脑多巴胺能神经元死亡; 二是异常折叠的蛋白质聚集形成路易小体; 最后是神经炎症的作用。基因分析表明许多 lncRNA 与 PD 相关蛋白编码基因密切相关<sup>[35]</sup>。

目前 lncRNA 与 PD 的研究主要集中在 lncRNA 调控与 PD 密切相关脑区的神经元方面。例如, 泛素 C-末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, UCHL1) 是 PD 的致病基因, UCHL1-AS1 是 UCHL1 反义 RNA, 被认为是一种在纹状体和中脑黑质致密部高表达的 lncRNA, 它通过直接促进 UCHL1 蛋白的翻译而发挥作用, 从而扰乱泛素-蛋白酶体系统, 最终导致多巴胺神经元的死亡<sup>[36]</sup>。还有研究报道了 UCHL1-AS1 的表达受到了多巴胺神经发育中重要的转录因子核受体相关因子 1 的调控, 并且在 PD 小鼠模型的中脑腹侧中发现 UCHL1-AS1 表达水平显著降低, 证明 UCHL1-AS1 与 PD 密切相关<sup>[37]</sup>。同源盒基因转录反义 RNA (homeobox transcript antisense RNA, HOTAIR) 是 HOXC 基因座上的长 2 158 个核苷酸的转录本, 自首次发现以来一直受到广泛的关注与研究<sup>[38]</sup>。lncRNA HOTAIR

也与 PD 的发病机制有关, 如 lncRNA HOTAIR 表达对中脑多巴胺能神经元自噬作用的调控被揭示, 其机制为 lncRNA HOTAIR 通过结合 miR-221-3p 调控神经元正五聚体蛋白 2 (neuronal pentraxin II, NPTX2) 来发挥自噬作用<sup>[39]</sup>。此外, lncRNA HOTAIR 通过以 ceRNA 方式介导 miR-126-5p 靶向 Rab3A 相互作用蛋白 (Rab3a interacting protein, RAB3IP) 促进 PD 进程, 而在 PD 小鼠中脑敲除 HOTAIR 可减少  $\alpha$ -突触核蛋白阳性细胞的数量, 从而促进中脑多巴胺能神经元的凋亡<sup>[40]</sup>。肺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是一种注释相对完整的 lncRNA, 具有多种生理学特性。lncRNA MALAT1 在 PD 患者中显著增加<sup>[41]</sup>。有研究者在中脑多巴胺神经毒素甲基-苯基四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PD 小鼠和 N-甲基-4-苯基吡啶碘化物 (MPP<sup>+</sup>) 处理的 SH-SY5Y 细胞中发现, lncRNA MALAT1 的表达均升高且 miR-124 表达降低<sup>[42]</sup>。同时, 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中敲低 lncRNA MALAT1 减弱了小鼠中脑多巴胺神经元凋亡, 而在 MPP<sup>+</sup> 处理的 SH-SY5Y 细胞中敲低 lncRNA MALAT1 能抑制 SH-SY5Y 细胞凋亡, 而下调 miR-124 表达水平能消除这种作用<sup>[42]</sup>。该研究证明了 lncRNA MALAT1 作为 miR-124 分子海绵可以促进 PD 小鼠中脑多巴胺神经元的凋亡。还有研究报道 lncRNA MALAT1 与突触形成相关, 进而介导 PD 的发生与发展<sup>[43]</sup>, 从而揭示了在 PD 发展过程中, lncRNA MALAT1 作为一个表达异常的 lncRNA 调控相关的基因参与了 PD 的发展, 可作为临床治疗的潜在靶标。此外, MAPT 基因也是 PD 易感基因, 其对神经元轴突细胞骨架的稳定性具有重要作用<sup>[44]</sup>。定位于 MAPT 基因启动子区域的反义链转录形成长 840 bp 的 lncRNA-MAPT-AS1, 能够通过反式调控作用抑制 MAPT 表达。lncRNA-MAPT-AS1 被证明在与 PD 相关的 4 个脑区 (壳核、前扣带回、视皮质和小脑) 中的表达水平降低<sup>[44]</sup>, 但其具体通过何种机制参与 PD 的发生发展还未知。在未来的研究中, 应加强 lncRNA-MAPT-AS1 在 PD 等神经精神性疾病的研究。此外, lncRNA NEAT1 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠和 SH-SY5Y 细胞模型中表达水平增加, 体外实验证明 lncRNA NEAT1 能通过抑制 PINK1 降解调控 PINK1 蛋白稳定性, 从而有效抑制 MPTP 诱导的体内多巴胺能神经元损伤<sup>[45]</sup>。还有研究报道 lncRNA NEAT1 可能通过靶向 miR-124 调节 MPP<sup>+</sup> 诱导的多巴胺神经元损伤<sup>[46]</sup>; 而 lncRNA



阿尔茨海默病发病机制中ncRNA调控的一些范例。部分miRNA可调控APP mRNA及BACE1 mRNA。BACE1-AS对淀粉样β肽的沉积产生反应，与BACE1 mRNA结合并使其更稳定，进而导致BACE1和APP表达增加。BC1和BC200存在于突触中，并参与功能活动依赖性的翻译调节。lncRNA-17A影响GABABR2受体的替代剪接，导致GABAB信号异常和淀粉β肽的产生增加。

图1 ncRNA (包括miRNA及lncRNA)通过调控APP及BACE1等参与AD的发生发展[改编自文献34]

HAGLROS 可影响 PD 的细胞凋亡和自噬，推测其可能通过调节 miR-100/ATG10 轴以及 PI3K/AKT/mTOR 通路来发挥作用<sup>[47]</sup>。

2021 年的研究发现，LINC00943 在 MPP<sup>+</sup> 诱导的人类神经母细胞瘤细胞中表达上调，而下调 LINC00943 可减轻 MPP<sup>+</sup> 引起的细胞活力降低、细胞凋亡、炎症损伤和氧化损伤等，其可能的机制为 LINC00943 通过抑制 miR-15b-5p/RAB3IP 轴减轻 MPP<sup>+</sup> 诱导的神经元损伤，提示 LINC00943/miR-15b-5p/RAB3IP 轴可能成为未来治疗 PD 的潜在靶点<sup>[48]</sup>。此外，Cai 等<sup>[49]</sup> 研究发现，lncRNA UCA1 的下调能抑制 PI3K/Akt 信号通路改善多巴胺能神经元的损伤，同时减少氧化应激和神经炎症反应，提示 lncRNA 不仅参与调控脑区多巴胺神经元的生长、发育与成熟过程，还通过调控氧化应激、神经炎症等参与调节 PD 的病理过程。遗憾的是，目前

lncRNA 与 PD 的研究主要集中在调控与 PD 密切相关脑区的多巴胺神经元上，在未来应扩宽 lncRNA 在 PD 其他病理机制方面的研究，为更深入地理解 PD 的疾病本质提供理论基础。

### 3.3 lncRNA与精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 被认为是一种神经发育性疾病，临床上通过一系列阳性症状 (幻觉、妄想及思维形式、内容障碍等)、阴性症状 (情感淡漠、懒散被动等) 和认知症状 (执行功能和注意力缺陷) 诊断。精神分裂症的病因复杂，目前仍未完全阐明。大量研究表明，lncRNA 调控的基因表达变化对其病理生理学发挥着重要功能，暗示了 lncRNA 在 SZ 中可能扮演重要的角色。在 SZ 患者脑组织中，lncRNA-GOMAFU 表达水平显著减少，而 lncRNA-GOMAFU 的下调被证明对 SZ 患者机体具有非常严重的影响，因为它调控剪接因子 QKI (一

种 RNA 结合蛋白) 和 SRSF1(富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子 1), 对选择性剪接具有全局影响<sup>[50]</sup>。同时, lncRNA-GOMAFU 可上调与 SZ 密切相关的基因 *DISC1* 和 *ERBB4*<sup>[51]</sup>。*GOMAFU* 基因敲除导致上述基因形成剪接变体, 且在患者中观察到的结果相似。有趣的是, 在干细胞中过表达 lncRNA-GOMAFU 可以下调 *DISC1* 和 *ERBB4* 的剪接变体。此外, 研究发现 lncRNA-GOMAFU 在介导类似焦虑的行为中发挥作用, 其可能与多梳抑制复合体 1 的关键成员 BMI1 相互作用, 而 BMI1 可调节精神分裂症相关基因  $\beta$  晶状体蛋白 (*Crybb1*) 的表达, 影响小鼠的恐惧条件反射。*GOMAFU* 基因敲除的小鼠表现出更高的焦虑水平和更多的恐惧相关行为, 但没有出现任何明显的发育异常, 这可能表明即使 *GOMAFU* 对神经发育的影响轻微, 也可能导致显著的行为改变<sup>[52]</sup>。还有研究报道, lncRNA-GOMAFU 可通过与 miRNA 竞争性相互作用, 参与许多其他过程的调节, 如细胞增殖、迁移和凋亡<sup>[53]</sup>。lncRNA-DISC1-AS 被证明与 SZ 相关, 其负调控 *DISC1* 表达。在 SZ 患者的大脑中也发现了 *DLG2AS* (一种与 *DLG-2* 基因重叠的 lncRNA) 的表达改变 (在 SZ 患者海马脑区表达水平下调), 其通过调控 *DLG-2* 基因的表达影响大脑发育、增强长期突触和轴突传导信号<sup>[54]</sup>。核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 蛋白家族相关的 lncRNA 也与 SZ 病理生理学有关。NF- $\kappa$ B 蛋白家族被证明在神经发育中具有重要作用, 其与 Notch、Shh 和 Wnt 等关键基因/通路相互作用, 并能调节炎症反应。在 SZ 患者中, NF- $\kappa$ B 在颞上回等脑区显著下降。Safa 等<sup>[55]</sup> 在 SZ 患者外周血浆中发现, 与 NF- $\kappa$ B 相关的 lncRNAs (*DILC*、*ANRIL*、*PACER* 等) 表达发生改变。这些转录本中的大多数在 SZ 患者中上调, 可能与皮质区域更高的免疫激活有关。而且, 这些 lncRNA 与 NF- $\kappa$ B 信号通路相关并参与神经发生、突触发生和大脑发育。上述结果强烈提示 lncRNA 参与调控的信号通路在 SZ 的发生发展中扮演了重要的角色。

### 3.4 lncRNA与药物成瘾

药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 主要表现为对成瘾性药物的强迫性觅药与渴求。研究证实 lncRNA 参与的表现遗传调控成瘾的发生和发展的不同阶段。在以动物模型为基础的 lncRNA 与药物成瘾的研究中, 长期给予小鼠可卡因可导致 NAc 核团中 lncRNA *Gas5* 的表达水平下调, 而 NAc 核团中过表达 lncRNA *Gas5* 降低了可卡因诱导的小鼠

条件性位置偏爱效应 (conditioned place preference, CPP) 和可卡因摄入量, 但促进了消退后的可卡因觅药行为。研究者进一步在小鼠可卡因成瘾 NAc 核团中过表达 lncRNA *Gas5*, 通过 RNA-seq 发现与突触可塑性相关的基因发生了显著性改变<sup>[56]</sup>, 提示特异的 lncRNA 可能介导了可卡因成瘾奖赏和复吸的不同过程, 并在成瘾的不同阶段发挥作用。在可卡因成瘾的小鼠模型中, 研究者利用 miRNA 芯片技术发现了在 NAc 核团中有 603 个 lncRNAs (*uc008neb*、*AK037356*、*AK047779* 等) 发生显著性改变<sup>[57-58]</sup>。进一步使用 RT-PCR 确认了随机选择的 13 个 lncRNA, 发现其与芯片表达一致; 生物信息学分析差异表达的 lncRNA 调控的靶点发现, 其主要作用于与成瘾密切相关的通路, 如神经活性配体-受体相互作用通路、钙信号通路及 MAPK 信号通路等<sup>[58]</sup>。在可卡因暴露的小鼠 NAc 核团中, lncRNA *Homer1* 表达被证明显著增加<sup>[59]</sup>。此外, 在甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) 致敏的小鼠 NAc 核团中, 使用 RNA-seq 技术检测了 NAc 核团 lncRNA 表达谱的变化, 发现有 6 246 个已知 lncRNAs 和 8 442 个新 lncRNAs 发生改变; GO 和 KEGG 通路富集分析表明, lncRNA 顺式和反式调控相关基因在神经元发育、神经元可塑性、学习记忆以及奖赏和成瘾期间显著富集, 表明 METH 可引起致敏小鼠 NAc 核团中 lncRNA 表达的全局变化, 这可能与 METH 诱导的运动致敏和成瘾有关<sup>[60]</sup>。但关于以海洛因动物模型为基础的 lncRNA 作用研究相关报道较少。

在以人样本为基础的 lncRNA 与药物成瘾的研究中, 研究者在慢性可卡因成瘾患者脑中发现 32 个 (*RP11-309G3.3* 及 *RNF219-AS1* 等) 注释完整的 lncRNA 发生显著改变。RT-PCR 和原位杂交确定 lncRNA 表达水平和细胞定位发现, 上述差异表达的 lncRNA 基本和芯片中表达一致, 且集中在多巴胺神经元中特异性表达<sup>[57]</sup>。上述研究揭示了在慢性可卡因成瘾患者中, 其多巴胺神经元中特异性表达的 lncRNA 可能调控相关基因或其他生理过程参与了可卡因成瘾。还有研究报道, 在酒精成瘾者大脑中有许多基因间 lncRNA 发生了显著性改变, 并在多个脑区 (小脑、海马和脑干) 中发现 lncRNA *MALAT1* 表达水平显著增加<sup>[61-62]</sup>。此外, 在海洛因成瘾患者 NAc 中, lncRNA *MIAT* 表达水平显著上调<sup>[63]</sup>。通过 lncRNA-seq 检测急性戒断的海洛因患者和健康对照患者血浆外泌体中 lncRNA 的表达变化发现, 有 231 个 lncRNA 发生显著变化, 而长时

程戒断的海洛因患者和健康对照患者血浆外泌体中有 375 个 lncRNA 发生显著变化,长时程戒断和急性戒断的海洛因患者血浆外泌体中有 365 个 lncRNA 发生显著变化。此外,生物信息学分析发现上述 3 个过程中差异表达的 lncRNA 调控靶点所涉及的生物过程和通路不同<sup>[64]</sup>,证明了 lncRNA 在海洛因依赖不同阶段所发挥的作用可能不相同。目前,关于 lncRNA 与药物成瘾的研究中,不管是基于动物模型还是患者样本,现阶段的研究大部分停留在成瘾和对照差异表达的 lncRNA 表达水平上,很少关注不同的成瘾戒断(奖赏、消退及复吸等)差异表达的 lncRNA 表达谱。而且,在 lncRNA 与药物成瘾的研究中,特异表达的 lncRNA 的功能报道的较少。未来应加强探讨在不同成瘾阶段中 lncRNA 的表达变化,揭示更多的 lncRNA 在成瘾中的功能。

### 3.5 lncRNA与自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD), 也称孤独症谱系障碍,是一种神经发育障碍,其特征是社交功能的持续受损以及刻板重复的行为、兴趣和活动。研究表明, lncRNA 可能在表观遗传水平上调控 ASD 的发病机制。例如, SYNGAP1-AS 是 SYNGAP1 的天然反义转录物,与对照组患者相比,在 ASD 患者前额皮层脑区和颞上回中 SYNGAP1-AS 表达水平上升,其可能通过调节转录因子的表观遗传修饰调控 SYNGAP1 mRNA,进而导致 ASD 相关临床症状<sup>[65]</sup>。此外,除了 SYNGAP1-AS, CACNA1C-AS、NIBPL-AS 等也被证明通过表观遗传机制调控其 mRNA 参与 ASD 疾病进程<sup>[65]</sup>。ASD 患者血液样本全基因组分析发现 3 929 个 lncRNA 发生显著改变(上调 2 407 个,下调 1 522 个),提示 lncRNA 可能在 ASD 发病机制中发挥调节作用。功能分析发现差异表达的 lncRNA 主要与突触小泡循环及长时程增强作用等相关<sup>[66]</sup>。通过 RT-PCR 验证了 13 个与突触功能相关的 lncRNA 在 ASD 中特异性表达,为探索 lncRNA 作为 ASD 早期检测的生物标志物开辟了新途径<sup>[66]</sup>。此外, lncRNA 芯片分析 ASD 患者和健康对照额叶皮层和小脑中差异表达的 lncRNA 谱,发现有 222 个 lncRNA 发生显著性改变,遗憾的是,研究并没有对其生物功能进行探索<sup>[67]</sup>。在长期的 lncRNA 与 ASD 的研究中,越来越多在 ASD 中表达失调的 lncRNA 生物学功能得到揭示。lncRNA-SH3 和 Shank2-AS 被证明在 ASD 患者外周血液中表达水平上调,而 Shank2-AS

正义链的表达水平降低。在神经元细胞中过表达 Shank2-AS 能降低神经突的数量和长度,从而抑制神经元细胞的增殖并促进其凋亡<sup>[68]</sup>。因此, Shank2-AS 在 ASD 患者中表达异常,可能通过调控 Shank2 的表达影响神经元的结构和生长,从而加剧 ASD 的发展<sup>[68]</sup>。除此之外,在神经元细胞中, MSNP1-AS 可与 *moesin* 基因形成双链 RNA 抑制 *moesin* 蛋白的表达。MSNP1-AS 过表达可激活 RhoA 通路但抑制 Rac1 和 PI3K/Akt 通路。MSNP1-AS 可以减少神经突的数量和长度,抑制神经元细胞的活力和迁移,促进细胞凋亡。下调 *moesin* 蛋白表达的作用与 MSNP1-AS 相似,但过表达 *moesin* 蛋白可阻断 MSNP1-AS 的上述功能。此外, *moesin* 可改善 BTBR 小鼠(一种孤独症的小鼠模型)的社交互动并减少重复行为,且降低 RhoA 的活性并恢复 PI3K/Akt 通路的活性。因此,ASD 患者中 MSNP1-AS 的异常表达可能通过调控 *moesin* 蛋白表达影响神经元细胞的结构和存活,从而促进 ASD 的发生发展<sup>[69]</sup>。这些发现为研究 lncRNA 在 ASD 疾病中的作用及其机制提供了新的证据。研究 ASD 儿童患者外周血液发现 lncRNA-MEG3 在 ASD 中表达显著增加;运用受试者工作特征曲线评估 lncRNA-MEG3 用于鉴别儿童 ASD 和健康对照者的能力,发现曲线下面积为 0.792,且鉴别男性儿童 ASD 和健康对照具有更高灵敏度<sup>[70]</sup>。该研究证明了 lncRNA-MEG3 可作为诊断儿童 ASD 的一个潜在生物标志物,暗示了 lncRNA-MEG3 的异常表达可能通过调控某种病理机制来影响 ASD 的发展。为进一步探索 lncRNA-MEG3 的生物学功能,科学家通过建立丙戊酸诱导的 ASD 大鼠模型发现, lncRNA-MEG3 缺失减轻了大鼠学习和记忆能力的损害,促进神经元活性并抑制细胞凋亡,且 lncRNA-MEG3 可以在细胞核中募集转录因子 E1A 结合蛋白 p300 (EP300) 并促进神经钙黏蛋白 (CDH2) 的表达,大鼠 CDH2 的降低改善了 ASD 大鼠学习和记忆能力的损害,并且使用 sh-MEG3 上调神经元中的 CDH2 后,ASD 大鼠海马神经元的活力降低,细胞凋亡增加<sup>[71]</sup>。因此, lncRNA-MEG3 上调可能是 ASD 病理机制之一,未来可能成为一个潜在的治疗靶点。

### 3.6 lncRNA与抑郁症

抑郁症 (major depressive disorder, MDD), 主要以情绪低落、兴趣减退、精力下降为典型症状,可伴有睡眠增多或减少、胸闷和疼痛等躯体不适,严重者甚至出现自残、自杀等症状,会导致患者社会

功能不同程度受损,严重影响个人及家庭,给社会造成沉重负担。研究发现 lncRNA 通过调节神经递质、神经元突触可塑性及神经炎症等介导 MDD 的发生、发展。

利用不同的 MDD 模型的研究提示特异性改变的 lncRNA 有望成为 MDD 潜在的治疗靶点。Zhu 等<sup>[72]</sup>通过对产后抑郁模型小鼠海马测序发现有 5 个 lncRNA 可能与产后抑郁相关,其中 lncRNA Gm14205 促进产后抑郁的机制可能是通过抑制星形胶质细胞中催产素受体从而激活 NLRP3 炎症小体途径。此外,还有研究发现 LINC00473 在女性 MDD 患者中前额叶皮层表达下调,并在雌性抑郁模型小鼠前额叶皮层中发现 LINC00473 表达与 MDD 患者一致,利用病毒载体在雌性抑郁模型小鼠前额叶皮层中过表达 LINC00473 能显著改善小鼠的抑郁样行为,这可能与 LINC00473 激活雌性小鼠中 CREB,改善突触功能有关<sup>[73]</sup>。值得注意的是,LINC00473 上述功能只在雌性 MDD 小鼠中观察到,在雄性 MDD 小鼠中无明显效应。这说明部分特异性表达的 lncRNA 只在女性患者中发挥作用,也进一步提示了 lncRNA 介导 MDD 可能存在性别差异。还有研究报道,lncRNA uc.80 在 MDD 模型大鼠海马中表达下调,而在 MDD 大鼠海马中过表达 lncRNA uc.80 能促进小胶质细胞 M2 极化改善大鼠的 MDD 行为,提示了 lncRNA uc.80 可能是 MDD 治疗的靶点<sup>[74]</sup>。lncRNA TCONS\_00019174 在 MDD 小鼠的海马区减少,而在小鼠海马区过表达 lncRNA TCONS\_00019174 能改善抑郁相关行为,其机制可能是通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[75]</sup>。目前在多种 MDD 动物模型均发现了 lncRNA 的改变,但关于 lncRNA 在 MDD 中的作用研究还不够深入。在未来的研究中,可重点关注不同脑区中特异性改变的 lncRNA,其参与 MDD 的作用机制,以及是否可以作为临床干预的抗 MDD 药物的潜在靶点。

目前临床诊断 MDD 还主要依赖患者的临床症状,容易受到患者主观和医生临床经验的影响,所以寻找客观且灵敏高的生物标志物一直是当前 MDD 临床诊断的重点。外周血中特异性表达 lncRNA 有望成为 MDD 诊断的生物标志物。Liu 等<sup>[76]</sup>通过对 MDD 患者外周血中 lncRNA 微阵列芯片分析发现有 2 007 个 lncRNA 发生表达变化,其中有 3 个关键 lncRNA (定位于染色体 chr10:874695-874794、chr10:75873456-75873642 和 chr3:47048304-47048512)

可能与 MDD 的发病机制有关,表明 MDD 中异常表达的循环 lncRNA 可能有助于疾病分子发病机制解析。此外,对 MDD 患者外周血液中单核细胞进行 lncRNA 芯片分析并经 RT-PCR 验证发现有 6 个 lncRNA (TCONS\_00019174、ENST00000566208、NONHSAG045500、ENST00000517573、NONHSAT034045 和 NONHSAT142707) 表达显著下降,进一步研究发现这 6 个 lncRNA 的表达水平与 MDD 自杀风险呈现明显的负相关<sup>[77]</sup>。因此,MDD 患者血液单核细胞中 lncRNA 表达的下降有助于临床上判断 MDD 患者自杀风险,便于开展及时的临床干预。值得注意的是,受限于研究的样本量,其结论有待进一步验证。目前,基于 MDD 患者外周样本差异表达的 lncRNA 陆续得到揭示,但是其研究还处于初步阶段,其灵敏度和特异度还有待进一步验证,特别是外周血中其他的非编码 RNA (miRNA 和 circ-RNA) 被报道也可作为 MDD 诊断的生物标志物,因此 lncRNA 作为 MDD 诊断的生物标志物还不具备足够优势。此外,目前 lncRNA 与 MDD 的研究仅仅停留在差异表达谱的筛选,其功能还未得到进一步探索。在未来,应广泛利用 MDD 动物模型探索在人类样本中差异表达的 lncRNA 功能,从而进一步揭示 MDD 的生物学机制。

### 3.7 lncRNA 与其他神经精神性疾病

除上述神经精神性疾病外,lncRNA 也被证明参与肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 等疾病。在 ALS 神经母细胞瘤细胞与额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 人 H9 神经干细胞中,lncRNA NEAT1-2 和 MALAT1 的表达显著增加,同时 TDP-43 (一个多功能的 DNA 和 RNA 结合蛋白) 以高度的序列特异性方式与 lncRNA NEAT1-2 结合最为紧密<sup>[78]</sup>。此外,TDP-43 的功能失常也会导致 lncRNA NEAT1 增加<sup>[79]</sup>。在果蝇和酵母 TDP-43 蛋白病模型中,lncRNA NEAT1 的过度表达改善 TDP-43 的神经毒性。还有研究报道 lncRNA NEAT1 在精神分裂症患者的多个皮质区域表达减少并影响胶质细胞前体分化<sup>[80]</sup>。在 lncRNA 与 BD 的研究中发现,与正常人外周血单核细胞相比,BD 患者外周血单核细胞中 lncRNA-DISC2 的表达水平显著上调,而 lncRNA-DISC1 表达水平下调。lncRNA-DISC1 和 lncRNA-DISC2 的改变被认为与 BD 患者的谷氨酸能和氧化应激机制相关<sup>[81]</sup>。此外,在 BD 患者额中回组织发现有 10 种 lncRNAs 发生显著改变 (6 种上调、4 种下调)<sup>[82]</sup>。

综上所述,随着测序及分子生物学技术的不断发展, lncRNA 在神经精神性疾病中的生物学机制有望成为未来研究的热点。

#### 4 总结展望

lncRNA 调控介导大脑发育、神经发育、细胞分化与成熟等生理过程,并参与了生物体认知机制和记忆形成。由于 lncRNA 在不同生理或病理阶段发挥作用和功能,其表达的任何变化都可能导致发育缺陷以及神经和精神疾病。目前该领域研究的挑战之一是如何更好地深入了解 lncRNA 的作用机制、参与的通路以及它们在发育过程中所发挥的具体功能。对 lncRNA 和编码基因/基因组结构关系等更深入的研究可以拓宽关于神经发育缺陷和神经退行性表型之间的认识。此外,了解 lncRNA 驱动的表现遗传修饰作用对于神经精神疾病的精准治疗也至关重要。目前探索 lncRNA 参与的表观遗传修饰在神经精神性疾病中的作用机制的研究不多,仅局限在调控其基因表达和作为 miRNA 的分子海绵的作用上,因此需要关注 lncRNA 在调控组蛋白功能等表观遗传修饰中的功能。在未来的研究中,非常有必要开发适当的遗传工具,建立动物和体外模型,以详细研究 lncRNA 调控网络及其在神经精神疾病中的变化规律。迄今为止,只有一小部分 lncRNA 在神经精神疾病的病理过程中被研究,对于其功能的了解也十分有限。通过本文的综述,希望进一步推进 lncRNA 在神经精神性疾病中的作用研究,以便全面多角度地了解疾病发病机制,并开发新的基于 lncRNA 的治疗方法和靶点。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 7-21
- [2] Liu SJ, Dang HX, Lim DA, et al. Long noncoding RNAs in cancer metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 446-60
- [3] Cerase A, Pintacuda G, Tattermusch A, et al. Xist localization and function: new insights from multiple levels. *Genome Biol*, 2015, 16: 166
- [4] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146: 353-8
- [5] Kadakkuzha BM, Liu XA, McCrate J, et al. Transcriptome analyses of adult mouse brain reveal enrichment of lncRNAs in specific brain regions and neuronal populations. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 63
- [6] Pollard KS, Salama SR, Lambert N, et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature*, 2006, 443: 167-72
- [7] Mercer TR, Dinger ME, Sunken SM, et al. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 716-21
- [8] Briggs JA, Wolvetang EJ, Mattick JS, et al. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution. *Neuron*, 2015, 88: 861-77
- [9] Wei CW, Luo T, Zou SS, et al. The role of long noncoding RNAs in central nervous system and neurodegenerative diseases. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 175
- [10] Zimmer-Bensch G. Emerging roles of long non-coding RNAs as drivers of brain evolution. *Cells*, 2019, 8: 1399
- [11] Chalei V, Sansom SN, Kong L, et al. The long non-coding RNA Dali is an epigenetic regulator of neural differentiation. *ELife*, 2014, 3: e04530
- [12] Wang H, Iacoangeli A, Popp S, et al. Dendritic BC1 RNA: functional role in regulation of translation initiation. *J Neurosci*, 2002, 22: 10232-41
- [13] Wang H, Iacoangeli A, Lin D, et al. Dendritic BC1 RNA in translational control mechanisms. *J Cell Biol*, 2005, 171: 811-21
- [14] Kondrashov AV, Kieffmann M, Ebnet K, et al. Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). *J Mol Biol*, 2005, 353: 88-103
- [15] Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt C: 639-56
- [16] Ninan I. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt C: 684-95
- [17] Zagrebelsky M, Korte M. Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt C: 628-38
- [18] Lipovich L, Datchet F, Cai J, et al. Activity-dependent human brain coding/noncoding gene regulatory networks. *Genetics*, 2012, 192: 1133-48
- [19] Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, et al. Inhibition of natural antisense transcripts *in vivo* results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nat Biotechnol*, 2012, 30: 453-9
- [20] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 2007, 90: 397-406
- [21] Hodson R. Alzheimer's disease. *Nature*, 2018, 559: S1
- [22] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 2020, 25: 5789
- [23] Wu P, Zuo X, Deng H, et al. Roles of long noncoding RNAs in brain development, functional diversification and neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*, 2013, 97: 69-80
- [24] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and

- drives rapid feed-forward regulation of  $\beta$ -secretase. *Nat Med*, 2008, 14: 723-30
- [25] Wang D, Wang P, Bian X, et al. Elevated plasma levels of exosomal BACE1-AS combined with the volume and thickness of the right entorhinal cortex may serve as a biomarker for the detection of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*, 2020, 22: 227-38
- [26] Ciarlo E, Massone S, Penna I, et al. An intronic ncRNA-dependent regulation of SORL1 expression affecting A $\beta$  formation is upregulated in post-mortem Alzheimer's disease brain samples. *Dis Model Mech*, 2013, 6: 424-33
- [27] Zhao MY, Wang GQ, Wang NN, et al. The long-non-coding RNA NEAT1 is a novel target for Alzheimer's disease progression via miR-124/BACE1 axis. *Neurol Res*, 2019, 41: 489-97
- [28] Yan Y, Yan H, Teng Y, et al. Long non-coding RNA 00507/miRNA-181c-5p/TTBK1/MAPT axis regulates tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease. *J Gene Med*, 2020, 22: e3268
- [29] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, et al. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 308-317
- [30] Fan Y, Zhang J, Zhuang X, et al. Epigenetic transcripts of LINC01311 and hsa-miR-146a-5p regulate neural development in a cellular model of Alzheimer's disease. *IUBMB Life*, 2021, 73: 916-26
- [31] Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 10679-84
- [32] Zhang J, Wang R. Deregulated lncRNA MAGI2-AS3 in Alzheimer's disease attenuates amyloid- $\beta$  induced neurotoxicity and neuroinflammation by sponging miR-374b-5p. *Exp Gerontol*, 2021, 144: 111180
- [33] Bhattacharyya N, Pandey V, Bhattacharyya M, et al. Regulatory role of long non coding RNAs (lncRNAs) in neurological disorders: from novel biomarkers to promising therapeutic strategies. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16: 533-50
- [34] Salta E, De Strooper B. Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 189-200
- [35] Elkouris M, Kouroupi G, Vourvoukelis A, et al. Long non-coding RNAs associated with neurodegeneration-linked genes are reduced in Parkinson's disease Patients. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 58
- [36] Riva P, Ratti A, Venturin M. The long non-coding RNAs in neurodegenerative diseases: novel mechanisms of pathogenesis. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13: 1219-31
- [37] Carrieri C, Forrest ARR, Santoro C, et al. Expression analysis of the long non-coding RNA antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during dopaminergic cells' differentiation in vitro and in neurochemical models of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 114
- [38] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071-6
- [39] Lang Y, Li Y, Yu H, et al. HOTAIR drives autophagy in midbrain dopaminergic neurons in the substantia nigra compacta in a mouse model of Parkinson's disease by elevating NPTX2 miR-221-3p binding. *Aging*, 2020, 12: 7660-78
- [40] Lin Q, Hou S, Dai Y, et al. LncRNA HOTAIR targets miR-126-5p to promote the progression of Parkinson's disease through RAB3IP. *Biol Chem*, 2019, 400: 1217-28
- [41] Kraus TFJ, Haider M, Spanner J, et al. Altered long noncoding RNA expression precedes the course of Parkinson's disease—A preliminary report. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 2869-77
- [42] Liu W, Zhang Q, Zhang J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease. *Cell Biosci*, 2017, 7: 19
- [43] Yao J, Wang XQ, Li YJ, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 346-62
- [44] Coupland KG, Kim WS, Halliday GM, et al. Role of the long non-coding RNA MAPT-AS1 in regulation of microtubule associated protein tau (MAPT) expression in Parkinson's disease. *PLoS One*, 2016, 11: e0157924
- [45] Yan W, Chen ZY, Chen JQ, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy in MPTP-induced Parkinson's disease through stabilizing PINK1 protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496: 1019-24
- [46] Xie SP, Zhou F, Li J, et al. NEAT1 regulates MPP<sup>+</sup>-induced neuronal injury by targeting miR-124 in neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*, 2019, 708: 134340
- [47] Peng T, Liu X, Wang J, et al. Long noncoding RNA HAGLROS regulates apoptosis and autophagy in Parkinson's disease via regulating miR-100/ATG10 axis and PI3K/Akt/mTOR pathway activation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47: 2764-74
- [48] Meng C, Gao J, Ma Q, et al. LINC00943 knockdown attenuates MPP-induced neuronal damage via miR-15b-5p/RAB3IP axis in SK-N-SH cells. *Neurol Res*, 2021, 43: 181-90
- [49] Cai L, Tu L, Li T, et al. Downregulation of lncRNA UCA1 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease through the inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105734
- [50] Ghafouri-Fard S, Eghtedarian R, Taheri M, et al. A review on the expression pattern of non-coding RNAs in patients with schizophrenia: with a special focus on peripheral blood as a source of expression analysis. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 640463
- [51] Barry G, Briggs JA, Vanichkina DP, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 486-94
- [52] Hosseini E, Bagheri-Hosseinabadi Z, De Toma I, et al. The importance of long non-coding RNAs in neuropsychiatric disorders. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 127-40
- [53] Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in

- schizophrenia: in search of disease etiology and biomarkers. *Cells*, 2020, 9: 1837
- [54] Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 2008, 320: 539-43
- [55] Safa A, Badrlou E, Arsang-Jang S, et al. Expression of NF- $\kappa$ B associated lncRNAs in schizophrenia. *Sci Rep*, 2020, 10: 18105
- [56] Xu H, Brown AN, Waddell NJ, et al. Role of long noncoding RNA Gas5 in cocaine action. *Biol Psychiatry*, 2020, 88: 758-66
- [57] Bannon MJ, Savonen CL, Jia H, et al. Identification of long noncoding RNAs dysregulated in the midbrain of human cocaine abusers. *J Neurochem*, 2015, 135: 50-9
- [58] Bu Q, Hu Z, Chen F, et al. Transcriptome analysis of long non-coding RNAs of the nucleus accumbens in cocaine-conditioned mice. *J Neurochem*, 2012, 123: 790-9
- [59] Sartor GC, Powell SK, Velmeshev D, et al. Cocaine alters Homer1 natural antisense transcript in the nucleus accumbens. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 85: 183-9
- [60] Zhu L, Zhu J, Liu Y, et al. Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 18
- [61] Farris SP, Arasappan D, Hunicke-Smith S, et al. Transcriptome organization for chronic alcohol abuse in human brain. *Mol Psychiatry*, 2015, 20: 1438-47
- [62] Kryger R, Fan L, Wilce PA, et al. MALAT-1, a non protein-coding RNA is upregulated in the cerebellum, hippocampus and brain stem of human alcoholics. *Alcohol*, 2012, 46: 629-34
- [63] Michelhaugh SK, Lipovich L, Blythe J, et al. Mining Affymetrix microarray data for long non-coding RNAs: altered expression in the nucleus accumbens of heroin abusers. *J Neurochem*, 2011, 116: 459-66
- [64] Zhang Z, Wu H, Peng Q, et al. Integration of molecular inflammatory interactome analyses reveals dynamics of circulating cytokines and extracellular vesicle long non-coding RNAs and mRNAs in heroin addicts during acute and protracted withdrawal. *Front Immunol*, 2021, 12: 730300
- [65] Velmeshev D, Magistri M, Faghihi MA. Expression of non-protein-coding antisense RNAs in genomic regions related to autism spectrum disorders. *Mol Autism*, 2013, 4: 32
- [66] Wang Y, Zhao X, Ju W, et al. Genome-wide differential expression of synaptic long noncoding RNAs in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e660
- [67] Ziats MN, Rennert OM. Aberrant expression of long noncoding RNAs in autistic brain. *J Mol Neurosci*, 2013, 49: 589-93
- [68] Luo T, Liu P, Wang XY, et al. Effect of the autism-associated lncRNA Shank2-AS on architecture and growth of neurons. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 1754-62
- [69] Luo T, Ou JN, Cao LF, et al. The autism-related lncRNA MSNP1AS regulates moesin protein to influence the RhoA, Rac1, and PI3K/Akt pathways and regulate the structure and survival of neurons. *Autism Res*, 2020, 13: 2073-82
- [70] Taheri M, Honarmand Tamizkar K, Omrani S, et al. MEG3 lncRNA is over-expressed in autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*, 2021, 36: 2235-42
- [71] Liu X, Wang Z, Zhang X, et al. LncRNA MEG3 activates CDH2 expression by recruitment of EP300 in valproic acid-induced autism spectrum disorder. *Neurosci Lett*, 2022, 783: 136726
- [72] Zhu J, Tang J. LncRNA Gm14205 induces astrocytic NLRP3 inflammasome activation via inhibiting oxytocin receptor in postpartum depression. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20200672
- [73] Issler O, van der Zee YY, Ramakrishnan A, et al. Sex-specific role for the long non-coding RNA LINC00473 in depression. *Neuron*, 2020, 106: 912-26.e5
- [74] Gu XH, Xu LJ, Zheng LL, et al. Long non-coding RNA uc.80- overexpression promotes M2 polarization of microglia to ameliorate depression in rats. *IUBMB Life*, 2020, 72: 2194-203
- [75] Ni X, Liao Y, Li L, et al. Therapeutic role of long non-coding RNA TCONS\_00019174 in depressive disorders is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J Integ Neurosci*, 2018, 17: 125-32
- [76] Liu Z, Li X, Sun N, et al. Microarray profiling and co-expression network analysis of circulating lncRNAs and mRNAs associated with major depressive disorder. *PLoS One*, 2014, 9: e93388
- [77] Cui X, Niu W, Kong L, et al. Long noncoding RNA expression in peripheral blood mononuclear cells and suicide risk in Chinese patients with major depressive disorder. *Brain Behav*, 2017, 7: e00711
- [78] Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 452-8
- [79] Suzuki H, Shibagaki Y, Hattori S, et al. C9-ALS/FTD-linked proline-arginine dipeptide repeat protein associates with paraspeckle components and increases paraspeckle formation. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 746
- [80] Katsel P, Roussos P, Fam P, et al. The expression of long noncoding RNA NEAT1 is reduced in schizophrenia and modulates oligodendrocytes transcription. *NPJ Schizophr*, 2019, 5: 3
- [81] Naghavi-Gargari B, Zahirodin A, Ghaderian SMH, et al. Significant increasing of DISC2 long non-coding RNA expression as a potential biomarker in bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 2019, 696: 206-11
- [82] Luyck JJ, Giuliani F, Giuliani G, et al. Coding and non-coding RNA abnormalities in bipolar disorder. *Genes*, 2019, 10: 946