

DOI: 10.13376/j.cbls/2024181

文章编号: 1004-0374(2024)12-1535-08

# lncRNA对缺血性脑卒中后血管新生作用的研究进展

郑 铂<sup>1,2</sup>, 陈 越<sup>1,2,3</sup>, 王锦坤<sup>1,2</sup>, 李米亚<sup>1,2</sup>, 李晓娟<sup>1,2</sup>, 何 治<sup>1,2,3\*</sup>

(1 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002;

2 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002; 3 嘉兴大学医学院, 嘉兴 314000)

**摘 要:** 缺血性脑卒中是一种高致残率和高致死率的疾病, 对人类健康构成了严重威胁。近年来, 长链非编码核糖核酸(long non-coding RNA, lncRNA)在缺血性脑卒中中的作用受到了越来越多的关注。它不仅通过调控基因表达和细胞功能影响缺血性脑卒中的发生和发展, 还在缺血性脑卒中后的脑血管新生过程中发挥着至关重要的作用, 而促进脑血管新生有助于恢复缺血部位的血液供应、改善患者的预后。因此, 深入探索缺血性脑卒中后 lncRNA 在脑血管新生中的具体作用机制, 具有重要的临床和研究意义。本文详细综述了 lncRNA 在缺血性脑卒中后脑血管新生中的作用及其潜在的分子机制, 旨在为未来的相关研究方向提供理论依据, 并为临床诊疗提供新的思路和策略。

**关键词:** lncRNA; 缺血性脑卒中; 血管新生

**中图分类号:** Q522; R743.3 **文献标志码:** A

## Research progress of lncRNA on angiogenesis after ischemic stroke

ZHENG Bo<sup>1,2</sup>, CHEN Yue<sup>1,2,3</sup>, WANG Jin-Kun<sup>1,2</sup>, LI Mi-Ya<sup>1,2</sup>, LI Xiao-Juan<sup>1,2</sup>, HE Zhi<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 Jiaxing University School of Medicine, Jiaxing 314000, China)

**Abstract:** Ischemic stroke is a disease with high rates of disability and mortality, posing a severe threat to human health. In recent years, increasing attention has been focused on the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in ischemic stroke. lncRNAs not only influence the occurrence and progression of ischemic stroke by regulating gene expression and cellular functions, but also play a crucial role in cerebrovascular angiogenesis. Promoting cerebrovascular angiogenesis contributes to the restoration of blood supply to ischemic areas and improves patient prognosis. Therefore, in-depth exploration of the specific mechanisms of lncRNAs in cerebrovascular angiogenesis following ischemic stroke holds significant clinical and research implications. This review provides a comprehensive overview of the roles and potential molecular mechanisms of lncRNAs in cerebrovascular angiogenesis after ischemic stroke. The aim is to provide a theoretical basis for future research directions and offer new insights and strategies for clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** lncRNA; ischemic stroke; angiogenesis

缺血性脑卒中是一种高致残率和高致死率的疾病, 其发生率随着人口老龄化和生活方式变化而持续增加, 给病患家庭和社会带来了严重的负担<sup>[1]</sup>。在此情况下, 人们迫切需要了解该疾病的发生发展机制, 以寻求有效的诊疗方法。近年来, 越来越多的研究开始关注长链非编码核糖核酸(long non-coding ribonucleic acid, lncRNA), 其在血管新生方

面的独特作用为缺血性脑卒中的研究和诊疗提供了新的思路<sup>[2]</sup>。血管新生有助于改善脑缺血损伤和促进神经功能修复, 这不仅是机体自我修复过程中的

收稿日期: 2024-08-26; 修回日期: 2024-11-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073824)

\*通信作者: E-mail: 462409381@qq.com

重要环节,也是治疗缺血性脑卒中时需要实现的关键目标<sup>[3]</sup>。因此,本文通过综述 lncRNA 与缺血性脑卒中后血管新生的最新研究成果来探讨 lncRNA 在改变脑缺血损伤、影响脑血管新生中的机制和作用,以期能为缺血性脑卒中的研究和诊疗提供新的参考。

## 1 lncRNA与缺血性脑卒中

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码核糖核酸,它们广泛分布于细胞核和细胞质中,参与对蛋白质生成的调控及靶向运输<sup>[4]</sup>。lncRNA 功能实现是基于其二级、三级结构和结合位点的动态变化,通过与核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA)、脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 和蛋白质的相互作用而实现的<sup>[5]</sup>。lncRNA 在信号转导、阻断微小 RNA (microRNA, miRNA)、核糖核蛋白定位以及构建蛋白质复合体中发挥着独特的作用<sup>[6]</sup>。

在缺血性脑卒中中, lncRNA 通过多种机制对脑缺血的损伤和恢复进行精细调控。在炎症方面, lncRNA 通过调节炎症因子的表达和炎症细胞的产生,改变炎症反应;在神经发生方面, lncRNA 通过调控神经干细胞和前体细胞的增殖和分化,影响神经细胞的再生;在血管生成方面, lncRNA 通过调节血管内皮细胞的功能,干预新血管的形成过程;在细胞凋亡和自噬方面, lncRNA 也参与调控相关基因的表达<sup>[7]</sup>。

## 2 缺血性脑卒中与血管新生

血管新生是从现有血管中生长出新血管的过程<sup>[8]</sup>。这涉及多个复杂步骤:首先,缺血半暗带区

域会释放多种血管生成因子,启动血管生成;接着,内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 被激活,开始增殖和迁移,通过降解细胞外基质形成新生的血管芽;随后,这些血管芽逐步延伸并融合,形成血管腔结构;最终,在平滑肌细胞和周细胞的参与下,血管网络逐渐成熟和稳定,从而改善组织的血液供应并确保血管功能正常 (图 1)<sup>[9]</sup>。

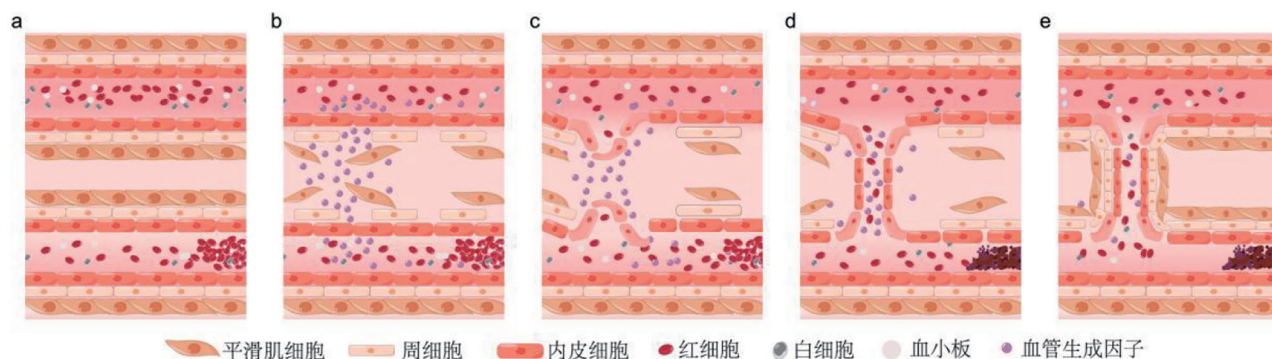
缺血性脑卒中发生后,缺血半暗带区域的组织会释放多种复杂的血管生成因子,包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 (angiopoietins)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管抑素 (angiostatin)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等<sup>[9]</sup>。这些血管生成因子启动并调节血管新生,其中 VEGF 是关键刺激因子<sup>[10]</sup>,它是一种能够促进 ECs 增殖的关键因子,可以通过激活相关信号通路,促进 ECs 的有丝分裂<sup>[11]</sup>。血管新生是缺血性脑卒中后重要的保护机制,有助于神经再生和功能恢复。通过诱导梗死周围区域的血管新生,可以有效改善血液动力学,促进血管重塑,并恢复缺血性脑卒中后的神经血管功能<sup>[12]</sup>。

## 3 脑血管新生相关lncRNA

### 3.1 缺血性脑卒中后促进血管新生的关键lncRNA

#### 3.1.1 lncRNA H19

在人脑的灰质和白质中, lncRNA H19 是表达最为稳定的 10 种 lncRNA 之一,其表达水平较高<sup>[13]</sup>。



a: 脑血管阻塞,缺血性脑卒中发生。b: 缺血半暗带区血管生成启动,多种血管生成因子释放。c: 被激活的内皮细胞开始增殖和迁移,新生的血管芽形成。d: 血管芽逐步延伸并融合,形成血管腔结构。e: 在平滑肌细胞和周细胞的参与下,新生血管逐渐成熟和稳定。

图1 缺血性脑卒中后血管新生过程示意图

它转录自染色体 11p15.5 位置上一个高度保守的 H19 基因,其长度大约是 2.3 kb<sup>[14]</sup>。已有的研究显示, lncRNA H19 可以通过表观遗传学调控,如直接结合 miRNA 等多种方式来调节基因的表达<sup>[15]</sup>。

Fang 等<sup>[16]</sup>在研究脑缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤时发现,过表达的 lncRNA H19 能够抑制 miR-107 的表达,进而增加缺血区域的 VEGF 含量,促进 ECs 的有丝分裂。相反地,抑制 lncRNA H19 会上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A 的表达,导致 ECs 停滞在细胞周期的 G1 期,阻碍 ECs 继续分裂和生长<sup>[17]</sup>。此外,Huang 等<sup>[18]</sup>发现,在血管平滑肌细胞和人脐静脉内皮细胞中,过表达的 lncRNA H19 可显著降低凋亡标志物半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (caspase-3) 的活性,并通过流式细胞术进一步证实了这两类细胞凋亡率的显著降低。因此, lncRNA H19 在缺血性脑卒中后通过促进 ECs 的增殖,并抑制血管细胞凋亡对血管新生和血管细胞存活发挥重要作用。

### 3.1.2 lncRNA X 染色体失活特异转录本(X-inactive specific transcript, XIST)

lncRNA XIST 的基因位于染色体 Xq13.2,本身是长度为 15 000~20 000 nt 的核苷酸序列。早期研究显示, lncRNA XIST 会在雌性物种的细胞发育过程中遗传性沉默其中一条 X 染色体<sup>[19]</sup>。在缺血性脑卒中患者的血清中, lncRNA XIST 的含量会在卒中后第 2 天显著降低,但到了第 7 天则明显上升<sup>[20]</sup>。

lncRNA XIST 在促进血管再生方面发挥着重要作用。一方面, lncRNA XIST 能够直接结合并抑制 miR-92a,从而上调整合素  $\alpha 5$  和 Kruppel 样转录因子 4 (Kruppel-like transcription factor 4, KLF4) 的表达。整合素  $\alpha 5$  在细胞黏附和迁移中起着关键作用,是血管形成过程中不可或缺的因子;而 KLF4 具有抗炎功能,能够保护血管的正常结构和功能<sup>[20]</sup>。另一方面, lncRNA XIST 通过抑制 miR-485-3p,减弱其对性别决定区 Y 框蛋白 7 (sex-determining region Y box 7, SOX7) 的抑制作用,从而使 SOX7 能够增强 VEGF 及其受体的表达,进而促进 ECs 的增殖、迁移和血管新生<sup>[21]</sup>。综上所述, lncRNA XIST 通过多重分子机制调控血管新生和 ECs 功能,为血管新生提供了新的治疗靶点。

### 3.1.3 lncRNA 浆细胞瘤异型易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)

PVT1 的基因位于人类染色体 8q24,由它转录出的 lncRNA PVT1 与多种肿瘤、心脏病和糖尿病

并发症的发生、发展和肿瘤的转移相关<sup>[22]</sup>。急性缺血性脑卒中患者体内的 lncRNA PVT1 含量会显著增高<sup>[23]</sup>。

在血管新生方面, lncRNA PVT1 通过抑制 miR-26b 的表达,减轻其对结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和血管生成素 2 (angiopoietin-2, ANG-2) 的抑制作用。CTGF 和 ANG-2 的表达上调促进了 ECs 的增殖、迁移和血管新生<sup>[24]</sup>。同时, lncRNA PVT1 通过抑制 miR-15b-5p 的功能,间接增加蛋白激酶 B3 (protein kinase B3, PKB3) 的表达。此时的 PKB3 会进一步激活下游的细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS),促进新血管的生成<sup>[25]</sup>。因此, lncRNA PVT1 通过多条途径的调控显著增强了 ECs 的增殖和迁移,为血管新生提供了多维度的支持。

## 3.2 抑制缺血性脑卒中后血管新生的 lncRNA

### 3.2.1 lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)

MEG3 位于人类染色体 14q32.3,由它转录出的 lncRNA MEG3 被认为是多种疾病的关键调控因子,包括恶性肿瘤、心血管疾病和脑部疾病<sup>[26-27]</sup>。Luo 等<sup>[28]</sup>和 Long 等<sup>[29]</sup>分别在体内和体外脑缺血模型以及缺血性脑梗死大鼠脑组织中观察到 lncRNA MEG3 的表达水平有所上升。

研究人员往往通过抑制 lncRNA MEG3 的表达来促进血管新生。Liu 等<sup>[30]</sup>发现,降低 lncRNA MEG3 的表达水平能够激活 ECs 的 Notch 信号通路,从而促进 ECs 的增殖、迁移及其形成管状结构的能力。此外,Zhan 等<sup>[31]</sup>从抗氧化应激的角度出发,发现抑制 lncRNA MEG3 可以保护大鼠的脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 免于氧糖剥夺/再复氧 (oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 损伤引起的凋亡。这一过程是通过降低还原型辅酶 II 氧化酶 4 (reduced coenzyme II oxidase 4, NOX4) 和 p53 的表达,同时增加低氧诱导因子 1- $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和 VEGF 等促血管生成因子的表达,以及减少细胞内活性氧的生成而实现的。Shen 等<sup>[32]</sup>则设计了一种结合 OX26 抗体的纳米聚合物,该聚合物包含针对 lncRNA MEG3 的短发夹状核糖核酸。他们将这种纳米聚合物注射到脑梗死模型大鼠的尾静脉后,发现大鼠体内与血管生成相关的基因,如血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)



和血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的表达显著上调。这导致大鼠的大脑皮层微血管数量增加, 血管壁增厚, 管腔扩大, 从而有效减少了脑梗死体积。这些研究表明, 抑制 lncRNA MEG3 的表达通过激活多条血管生成相关途径, 增强了血管新生能力, 为缺血性脑卒中治疗提供了新的靶向策略。

### 3.2.2 lncRNA牛磺酸上调基因1 (taurine-upregulated gene 1, TUG1)

TUG1 定位于人类染色体 22q12.2, 由它产生的转录本最初是在用牛磺酸处理的小鼠视网膜细胞中被发现的<sup>[33]</sup>。它广泛参与多种炎症与肿瘤的发生、发展和相关病理过程的调控<sup>[34]</sup>。当患者遭遇缺血性脑卒中后, 其在血液中的含量显著增加<sup>[35]</sup>。

在血管新生方面, lncRNA TUG1 通过结合 miR-26a, 抑制其促进 VEGF 表达的功能, 进而抑制血管生成, 并导致脑缺血区的 CD31 表达水平下降, 反映出微血管密度的降低<sup>[36]</sup>。相反, 降低 lncRNA TUG1 的表达有助于 miR-410 对叉头框转录因子 O3 的抑制作用, 从而减少 BMECs 的凋亡和降低缺血部位的炎症反应<sup>[37]</sup>。并且, lncRNA TUG1 的表达沉默会降低 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 的表达, 进而下调氨基肽酶 N (aminopeptidase N, APN) 的表达水平, 促进人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移, 最终加速血管修复<sup>[38]</sup>。这些研究表明, lncRNA TUG1 的增加不利于缺血性脑卒中后的血管新生, 只有降低其表达水平才有利于血管新生。

## 3.3 在缺血性脑卒中后对血管新生产生双重影响的 lncRNA

### 3.3.1 lncRNA转移相关肺腺癌转录本1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

lncRNA MALAT1 以高度保守的方式广泛表达于多种哺乳动物细胞中, 在人类中其基因定位于染色体 11q13.1<sup>[39]</sup>。Ren 等<sup>[40]</sup>发现, 急性缺血性脑卒中患者体内的 lncRNA MALAT1 含量低于正常人, 且与卒中病情密切相关。

lncRNA MALAT1 在血管新生中发挥了多样化的调控作用, 其机制较为复杂, 涉及多个信号通路和靶基因的调节。首先, lncRNA MALAT1 通过结合 miR-205-5p 来降低其对 VEGFA 的抑制作用, 进而保护 OGD/R 条件下的 ECs 的血管形成能力。然而, 当 lncRNA MALAT1 与 miR-205-5p 的模拟物或针对 VEGFA 的短发夹状核糖核酸共同转染 ECs

时, 这种保护作用会被抵消<sup>[41]</sup>。其次, lncRNA MALAT1 还可以通过增加 15-脂氧合酶 1 (15-lipoxygenase-1, 15-LOX-1) 的表达来提升信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化水平, 从而促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[42-43]</sup>。再次, 在 BMECs 中, lncRNA MALAT1 通过调控 miR-145, 增加 VEGFA 和 ANG-2 的表达, 从而在 OGD/R 条件下促进 BMECs 的增殖和血管新生<sup>[44]</sup>。此外, lncRNA MALAT1 通过小窝蛋白 1 (caveolin-1, Cav-1) 介导的外泌体的转运, 激活 Yes1 相关转录调节因子 (Yes1-associated transcriptional regulator, Yap1) 和 HIF-1 $\alpha$  信号通路, 进一步上调 VEGF 的表达, 促进缺血后脑卒中的血管新生<sup>[45]</sup>。然而, lncRNA MALAT1 还能直接与 miR-126 结合, 降低 miR-126 的表达水平, 从而减少磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路的激活, 导致 BMECs 的凋亡增加和增殖能力下降<sup>[46]</sup>。因此, lncRNA MALAT1 通过多种机制调控血管新生, 既能促进 ECs 和血管平滑肌细胞的增殖与迁移, 也通过抑制某些分子导致血管细胞凋亡, 这表明其在血管新生中的作用是复杂的。

### 3.3.2 lncRNA心肌梗死相关转录本(myocardial infarction associated transcript, MIAT)

lncRNA MIAT 是由位于人类染色体 22q12.1 上的基因转录而来。lncRNA MIAT 通过在细胞核中作用于核因子和在细胞质中阻断 miRNA 与目标 mRNA 结合, 调控目标基因表达<sup>[47]</sup>。

研究表明, 在缺血性中风患者的外周血白细胞中, lncRNA MIAT 的表达水平明显增加, 并且与中风的严重程度及梗死体积密切相关, 更高的 MIAT 表达预示着较差的临床预后<sup>[48]</sup>。

然而, Deng 等<sup>[49]</sup>发现, 通过使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 降低缺血脑区的 lncRNA MIAT 表达后, miR-204-5p 的表达显著增加, 继而抑制了高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 的 mRNA 和蛋白质水平, 进而减轻了由 HMGB1 介导的炎症反应, 最终减少了 BMECs 的损伤, 降低了它们的凋亡, 并增加了微血管管腔的数量。但从 VEGF 的表达变化来看, 只有表达水平升高的 lncRNA MIAT 才能结合更多的 miR-150-5p, 这会减弱 miR-150-5p 对 VEGF 基因表达的抑制作用, 从而促进 VEGF 的表达上升<sup>[50]</sup>。因此, lncRNA MIAT 在缺血性脑卒中中对缺血区的炎症反应、细

表1 缺血性脑卒中后各lncRNA对于血管新生的调控机制和作用

| lncRNA        | 调控机制                                                                                 | 对血管新生的作用                     |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| lncRNA H19    | 过表达的lncRNA H19抑制miR-107的表达, 增加血管内皮生长因子含量                                             | 促进内皮细胞分裂与增殖                  |
|               | lncRNA H19减少血管平滑肌细胞和人脐静脉内皮细胞的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3活性                                         | 减少血管平滑肌细胞和人脐静脉内皮细胞的凋亡        |
| lncRNA XIST   | lncRNA XIST抑制miR-92a, 上调整合素 $\alpha 5$ 和Kruppel样转录因子4                                | 促进细胞附着、迁移及抗炎, 保护血管的正常结构和功能   |
|               | lncRNA XIST抑制miR-485-3p, 增强血管内皮生长因子及其受体表达                                            | 促进了内皮细胞的增殖、迁移和血管新生           |
| lncRNA PVT1   | lncRNA PVT1抑制miR-26b表达, 减轻其对结缔组织生长因子和血管生成素2的抑制作用                                     | 促进了内皮细胞的增殖、迁移和血管新生           |
|               | lncRNA PVT1抑制miR-15b-5p, 增加蛋白激酶B3表达, 激活细胞外信号调节激酶和内皮型一氧化氮合酶                           | 促进新血管生成                      |
| lncRNA MEG3   | 抑制lncRNA MEG3, 激活Notch信号通路                                                           | 促进内皮细胞的增殖、迁移及管状结构形成          |
|               | 抑制lncRNA MEG3, 通过减少还原型辅酶II氧化酶4和p53的表达, 增加低氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子的表达, 减少细胞内活性氧的生成 | 保护脑微血管内皮细胞免受凋亡               |
|               | 利用结合OX26抗体的纳米聚合物, 通过短发夹状核糖核酸抑制lncRNA MEG3表达, 显著上调血管内皮生长因子A和血管内皮生长因子受体2的表达            | 增加微血管数量和血管壁厚度, 管腔扩大, 减少脑梗死体积 |
| lncRNA TUG1   | lncRNA TUG1通过结合miR-26a, 抑制血管内皮生长因子的表达                                                | 抑制血管生成, 微血管密度的降低             |
|               | 通过降低lncRNA TUG1表达, 促进miR-410抑制叉头框转录因子O3                                              | 减少脑微血管内皮细胞的凋亡和缺血部位的炎症反应      |
|               | 抑制lncRNA TUG1, 下调Runt相关转录因子2和氨基肽酶N的表达                                                | 促进人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移, 加速血管修复     |
| lncRNA MALAT1 | lncRNA MALAT1结合 miR-205-5p, 减弱其对血管内皮生长因子A的抑制                                         | 保护内皮细胞的血管形成能力                |
|               | lncRNA MALAT1增加15-脂氧合酶1表达, 提升信号转导和转录激活因子3磷酸化水平                                       | 促进血管平滑肌细胞增长和迁移               |
|               | lncRNA MALAT1调控miR-145, 增加血管内皮生长因子A和血管生成素2的表达                                        | 促进脑微血管内皮细胞增殖和血管新生            |
|               | lncRNA MALAT1通过小窝蛋白1介导的外泌体传递, 激活Yes1相关转录调节因子和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 信号通路, 增强血管内皮生长因子表达    | 促进血管新生                       |
|               | lncRNA MALAT1直接结合miR-126, 减少磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路激活                                    | 脑微血管内皮细胞凋亡增加和增殖能力下降          |
| lncRNA MIAT   | 抑制lncRNA MIAT, 提升miR-204-5p表达, 减少高迁移率族蛋白1介导的炎症反应                                     | 降低脑微血管内皮细胞损伤和凋亡, 增加微血管管腔数量   |
|               | lncRNA MIAT在高表达状态下, 结合miR-150-5p, 减弱其对血管内皮生长因子的抑制作用, 促进血管内皮生长因子表达                    | 增强血管新生                       |
| lncRNA UCA1   | lncRNA UCA1抑制miR-873-5p的表达, 解除对促分裂原活化蛋白激酶8的抑制                                        | 加剧内皮细胞损伤, 增加凋亡和炎症反应          |
|               | lncRNA UCA1上调锌指结构E-box结合蛋白1                                                          | 增强内皮细胞的增殖、迁移和管状结构形成, 促进血管新生  |
| lncRNA NEAT1  | lncRNA NEAT1抑制miR-377, 提升沉默信息调节因子1、血管内皮生长因子A和B淋巴细胞瘤因子2的表达                            | 促进脑微血管内皮细胞生存和血管新生            |

表1 缺血性脑卒中后各lncRNA对于血管新生的调控机制和作用(续表)

| lncRNA | 调控机制                                                                       | 对血管新生的作用                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|        | lncRNA NEAT1降低了钙调蛋白1、平滑肌22α蛋白、平滑肌肌球蛋白重链、α平滑肌肌动蛋白和氧化氢诱导的克隆体-5等收缩型平滑肌特有基因的表达 | 促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移，抑制收缩型平滑肌特有基因的表达 |
|        | lncRNA NEAT1抑制腺苷酸活化蛋白激酶信号通路并激活核因子κB信号通路，增强炎症反应                             | 抑制缺血性脑卒中的血管新生                   |

胞凋亡和 VEGF 表达产生多重影响。

3.3.3 lncRNA尿路上皮癌相关1 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1)

UCA1 的转录本是一种首次在膀胱移行细胞癌中被识别出的 lncRNA，其基因位于染色体 19p13.12 正链上<sup>[51]</sup>。它在细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及药物输送等多种生物学过程中发挥调节作用，影响着表观遗传、转录和转录后的调控过程<sup>[52]</sup>。在急性缺血性脑卒中患者的血清中，lncRNA UCA1 的生成水平呈现上升趋势，且与急性脑梗死的严重程度和较差的预后密切相关<sup>[53]</sup>。

表达增多的 lncRNA UCA1 通过降低 miR-873-5p 的表达水平，解除了 miR-873-5p 对促分裂原活化蛋白激酶 8 (mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8) 的抑制作用，随后表达上调的 MAPK8 进一步加剧了 ECs 的损伤，包括 ECs 的凋亡和炎症反应的加重<sup>[54]</sup>。然而，Zhang 等<sup>[55]</sup>用转化生长因子-β1 (transforming growth factor-beta 1, TGF-β1) 上调 lncRNA UCA1 的表达后发现，lncRNA UCA1 能够减少 miR-455 对锌指结构 E-box- 结合同源框 1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) mRNA 的抑制作用，从而促进 ZEB1 的表达。这有利于人脐静脉内皮细胞向间质细胞转化，增强了 ECs 的增殖、迁移和管状结构的形成能力，从而促进了血管新生。综上所述，lncRNA UCA1 通过不同分子途径对血管新生和 ECs 功能有着双向调控作用。

3.3.4 lncRNA核旁散斑组装转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)

NEAT1 是由位于染色体 11q13.1 上的基因转录生成的<sup>[56]</sup>，与癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病等多种病理过程紧密相关<sup>[57]</sup>。在 OGD/R 条件下，PC-12 细胞中的 lncRNA NEAT1 的表达水平会增加<sup>[58]</sup>。

lncRNA NEAT1 的增加可以通过抑制 miR-377，提升沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、VEGFA 和 B 淋巴细胞瘤因子 2 (B-cell

lymphoma-2, BCL-2) 的表达，进而促进 BMECs 生存和血管新生<sup>[59]</sup>。lncRNA NEAT1 的过量表达还能促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移，同时降低了一些收缩型平滑肌特有基因的表达，例如钙调蛋白 1 (calmodulin 1, CaM1)、平滑肌 22α 蛋白 (smooth muscle 22 alpha, SM22α)、平滑肌肌球蛋白重链 (smooth muscle myosin heavy chain, SMMHC)、α 平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α-SMC) 和过氧化氢诱导的克隆体 -5 (hydrogen peroxide-inducible clone-5, HIC-5)<sup>[60]</sup>。但与此同时，lncRNA NEAT1 通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路并激活核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 信号通路，促进小胶质细胞向 M1 型极化，增强炎症反应，抑制缺血性脑卒中后的血管新生<sup>[61]</sup>。因此，lncRNA NEAT1 在促进血管新生和细胞增殖的同时，也通过增强炎症反应对血管新生产生抑制作用，揭示其在血管新生中的双重调控功能。

4 结语与展望

通过改变血管组织的炎症反应、血管新生相关因子的产生、血管细胞的增殖迁移和凋亡等过程，lncRNA 实现了对缺血性脑卒中后血管新生的调节，其中涉及各种 lncRNA 对众多 miRNA 和 mRNA 的复杂作用网络 (表 1)。尽管在相关领域已经取得了一些研究进展，但我们仍未全面了解其复杂的作用机制，特别是同一种 lncRNA 在不同条件下对脑血管新生展现出不同甚至相反的作用。因此，在未来的研究工作中，我们需要进一步探索在脑血管新生和神经修复过程中，lncRNA 与各种分子之间的相互作用关系，为精确有效地治疗缺血性脑卒中提供新的理论基础和实践方法。

[参 考 文 献]

[1] Mi YQ, Huai L, Yin YL, et al. Burden of stroke in China and the different SDI regions over the world. J Glob Health, 2023, 13: 04169



- [2] Heydari E, Alishahi M, Ghaedrahmati F, et al. The role of non-coding RNAs in neuroprotection and angiogenesis following ischemic stroke. *Metab Brain Dis*, 2020, 35: 31-43
- [3] Fang J, Wang Z, Miao CY. Angiogenesis after ischemic stroke. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44: 1305-21
- [4] Wang G, Lee-Yow Y, Chang HY. Approaches to probe and perturb long noncoding RNA functions in diseases. *Curr Opin Genet Dev*, 2024, 85: 102158
- [5] Tiedt S, Dichgans M. Role of non-coding RNAs in stroke. *Stroke*, 2018, 49: 3098-106
- [6] Deforges J, Reis RS, Jacquet P, et al. Prediction of regulatory long intergenic non-coding RNAs acting in trans through base-pairing interactions. *BMC Genomics*, 2019, 20: 601
- [7] Waseem A, Khan AQ, Khan MA, et al. Unveiling the therapeutic potential of non-coding RNAs in stroke-induced tissue regeneration. *Stem Cells*, 2023, 41: 987-1005
- [8] Fan Y, Yang GY. Therapeutic angiogenesis for brain ischemia: a brief review. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2: 284-9
- [9] Beck H, Plate KH. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*, 2009, 117: 481-96
- [10] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke. *Stroke*, 1994, 25: 1794-5
- [11] Khodabakhsh F, Merikhian P, Eisavand MR, et al. Crosstalk between MUC1 and VEGF in angiogenesis and metastasis: a review highlighting roles of the MUC1 with an emphasis on metastatic and angiogenic signaling. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 200
- [12] Manoonkitiwongsa PS, Jackson-Friedman C, McMillan PJ, et al. Angiogenesis after stroke is correlated with increased numbers of macrophages: the clean-up hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21: 1223-31
- [13] Kraus TFJ, Greiner A, Guibourt V, et al. Long non-coding RNA normalisers in human brain tissue. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122: 1045-54
- [14] Chowdhury PR, Salvamani S, Gunasekaran B, et al. H19: an oncogenic long non-coding RNA in colorectal cancer. *Yale J Biol Med*, 2023, 96: 495-509
- [15] Alipoor B, Parvar SN, Sabati Z, et al. An updated review of the H19 lncRNA in human cancer: molecular mechanism and diagnostic and therapeutic importance. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 6357-74
- [16] Fang H, Li HF, Pan Q, et al. Long noncoding RNA H19 overexpression protects against hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting miR-107 and up-regulating vascular endothelial growth factor. *Am J Pathol*, 2021, 191: 503-14
- [17] Voellenkle C, Garcia-Manteiga JM, Pedrotti S, et al. Implication of long noncoding RNAs in the endothelial cell response to hypoxia revealed by RNA-sequencing. *Sci Rep*, 2016, 6: 24141
- [18] Huang Y, Wang L, Mao Y, et al. Long noncoding RNA-H19 contributes to atherosclerosis and induces ischemic stroke via the upregulation of acid phosphatase 5. *Front Neurol*, 2019, 10: 32
- [19] Wang WL, Min L, Qiu XY, et al. Biological function of long non-coding RNA (lncRNA) Xist. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647
- [20] Wang C, Dong J, Sun JR, et al. Silencing of lncRNA XIST impairs angiogenesis and exacerbates cerebral vascular injury after ischemic stroke. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 148-60
- [21] Hu CG, Bai X, Liu C, et al. Long noncoding RNA XIST participates hypoxia-induced angiogenesis in human brain microvascular endothelial cells through regulating miR-485/SOX7 axis. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 6487-97
- [22] Wu F, Zhu YP, Zhou CP, et al. Regulation mechanism and pathogenic role of lncRNA plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) in human diseases. *Genes Dis*, 2023, 10: 901-14
- [23] Zhang H, Li M, Liang JQ, et al. Long non-coding RNA PVT1 inhibits miR-30c-5p to upregulate Rock2 to modulate cerebral ischemia/reperfusion injury through MAPK signaling pathway activation. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 6032-48
- [24] Zheng J, Hu L, Cheng J, et al. lncRNA PVT1 promotes the angiogenesis of vascular endothelial cell by targeting miR-26b to activate CTGF/ANGPT2. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 489-96
- [25] Li Y, Xue JY, Chen S, et al. lncRNA PVT1 is a novel mediator promoting the angiogenesis response associated with collateral artery formation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 151: 106294
- [26] Xu J, Wang X, Zhu CM, et al. A review of current evidence about lncRNA MEG3: a tumor suppressor in multiple cancers. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 997633
- [27] Zhao YF, Liu YY, Zhang QL, et al. The mechanism underlying the regulation of long non-coding RNA MEG3 in cerebral ischemic stroke. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43: 69-78
- [28] Luo HC, Yi TZ, Huang FG, et al. Role of long noncoding RNA MEG3/miR-378/GRB2 axis in neuronal autophagy and neurological functional impairment in ischemic stroke. *J Biol Chem*, 2020, 295: 14125-39
- [29] Long SY, Chen JL, Tan SW, et al. lncRNA MEG3 promotes neuronal apoptosis in rats with ischemic cerebral infarction via the TGF- $\beta$ 1 pathway. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69: 239-44
- [30] Liu J, Li Q, Zhang KS, et al. Downregulation of the long non-coding RNA MEG3 promotes angiogenesis after ischemic brain injury by activating Notch signaling. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 8179-90
- [31] Zhan R, Xu K, Pan J, et al. Long noncoding RNA MEG3 mediated angiogenesis after cerebral infarction through regulating p53/NOX4 axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490: 700-6
- [32] Shen JY, Zhao ZM, Shang W, et al. Fabrication of a nano polymer wrapping MEG3 shRNA plasmid for the treatment of cerebral infarction. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46: 894-903
- [33] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation

- of the murine retina. *Curr Biol*, 2005, 15: 501-12
- [34] Baliou S, Kyriakopoulos AM, Spandidos DA, et al. Role of taurine, its haloamines and its lncRNA TUG1 in both inflammation and cancer progression. On the road to therapeutics? (Review). *Int J Oncol*, 2020, 57: 631-64
- [35] Xiang P, Hu J, Wang H, et al. miR-204-5p is sponged by TUG1 to aggravate neuron damage induced by focal cerebral ischemia and reperfusion injury through upregulating COX2. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 89
- [36] Li F, Yu JH, Jiang HX, et al. Taurine-upregulated gene 1 attenuates cerebral angiogenesis following ischemic stroke in rats. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1037525
- [37] He ZR, Zhao YY, Zhu YX, et al. Interfering TUG1 attenuates cerebrovascular endothelial apoptosis and inflammatory injury after cerebral ischemia/reperfusion via TUG1/miR-410/FOXO3 ceRNA axis. *Neurotox Res*, 2022, 40: 1-13
- [38] Du H, Yang L, Zhang H, et al. LncRNA TUG1 silencing enhances proliferation and migration of ox-LDL-treated human umbilical vein endothelial cells and promotes atherosclerotic vascular injury repairing via the Runx2/ANPEP axis. *Int J Cardiol*, 2021, 338: 204-14
- [39] Arun G, Aggarwal D, Spector DL. MALAT1 long non-coding RNA: functional implications. *Non-Coding RNA*, 2020, 6: 22
- [40] Ren H, Wu F, Liu B, et al. Association of circulating long non-coding RNA MALAT1 in diagnosis, disease surveillance, and prognosis of acute ischemic stroke. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53: e9174
- [41] Gao C, Zhang CC, Yang HX, et al. MALAT1 protected the angiogenesis function of human brain microvascular endothelial cells (HBMECs) under oxygen glucose deprivation/re-oxygenation (OGD/R) challenge by interacting with miR-205-5p/VEGFA pathway. *Neuroscience*, 2020, 435: 135-45
- [42] Wang CY, Qu YY, Suo R, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 2970-83
- [43] Palomeque J, Velez Rueda O, Sapia L, et al. Angiotensin II-induced oxidative stress resets the  $\text{Ca}^{2+}$  dependence of  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin protein kinase II and promotes a death pathway conserved across different species. *Circ Res*, 2009, 105: 1204-12
- [44] Zhang XJ, Tang XL, Liu K, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke. *J Neurosci*, 2017, 37: 1797-806
- [45] Chen BW, Xu YQ, Tian FM, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia through modulating caveolin-1-mediated exosome MALAT1/YAP1/HIF-1 $\alpha$  axis. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155609
- [46] Zhang L, Yang H, Li WJ, et al. LncRNA MALAT1 promotes OGD-induced apoptosis of brain microvascular endothelial cells by sponging miR-126 to repress PI3K/Akt signaling pathway. *Neurochem Res*, 2020, 45: 2091-9
- [47] Ghafouri-Fard S, Azimi T, et al. Myocardial infarction associated transcript (MIAT): review of its impact in the tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111040
- [48] Zhu M, Li N, Luo P, et al. Peripheral blood leukocyte expression of lncRNA MIAT and its diagnostic and prognostic value in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 326-37
- [49] Deng WJ, Fan CH, Shen RL, et al. Long noncoding MIAT acting as a ceRNA to sponge microRNA-204-5p to participate in cerebral microvascular endothelial cell injury after cerebral ischemia through regulating HMGB1. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 4571-86
- [50] Jiang Q, Shan K, Wang XQ, et al. Long non-coding RNA-MIAT promotes neurovascular remodeling in the eye and brain. *Oncotarget*, 2016, 7: 49688-98
- [51] Ghafouri-Fard S, Taheri M. UCA1 long non-coding RNA: an update on its roles in malignant behavior of cancers. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109459
- [52] Liu ZP, Wang YY, Yuan SL, et al. Regulatory role of long non-coding RNA UCA1 in signaling pathways and its clinical applications. *Oncol Lett*, 2021, 21: 404
- [53] Zhu XF, Sun XZ, Chai Q, et al. Dysregulation of serum UCA1 and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction. *Ann Clin Lab Sci*, 2023, 53: 719-25
- [54] Zhang SX, Yu CH. Silencing of UCA1 attenuates the ox-LDL-induced injury of human umbilical vein endothelial cells via miR-873-5p/MAPK8 axis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39: 6-15
- [55] Zhang Y, Fan K, Xu XT, et al. The TGF- $\beta$  induces the endothelial-to-mesenchymal transition via the UCA1/miR-455/ZEB1 regulatory axis in human umbilical vein endothelial cells. *DNA Cell Biol*, 2020, 39: 1264-73
- [56] Hussain MS, Gupta G, Afzal M, et al. Exploring the role of lncRNA NEAT1 knockdown in regulating apoptosis across multiple cancer types: a review. *Pathol Res Pract*, 2023, 252: 154908
- [57] Zhang M, Guo JM, Liu LF, et al. The role of long non-coding RNA, nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) in cancer and other pathologies. *Biochem Genet*, 2022, 60: 843-67
- [58] Liu B, Xu T, Meng Y. lncRNA NEAT1 aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury by sponging miR-874-3p. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34: 1
- [59] Zhou ZW, Zheng LJ, Ren X, et al. LncRNA NEAT1 facilitates survival and angiogenesis in oxygen-glucose deprivation (OGD)-induced brain microvascular endothelial cells (BMECs) via targeting miR-377 and upregulating SIRT1, VEGFA, and BCL-XL. *Brain Res*, 2019, 1707: 90-8
- [60] Ahmed ASI, Dong K, Liu JH, et al. Long noncoding RNA NEAT1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) is critical for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E8660-7
- [61] Chen T, Huang X, Zhao YX, et al. NEAT1 inhibits the angiogenic activity of cerebral arterial endothelial cells by inducing the M1 polarization of microglia through the AMPK signaling pathway. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29: 62