

华志鹏,吕雪,李浩,等. LncRNA 与脑缺血/再灌注损伤相关机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 109-115.

Hua ZP, Lyu X, Li H, et al. Research progress in role of LncRNA in mechanisms related to cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 109-115.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.011

LncRNA 与脑缺血/再灌注损伤相关机制的研究进展

华志鹏^{1,2}, 吕雪², 李浩², 杨占君³, 贾建新^{3*}, 杨志甫^{1*}

(1. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经内科, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头 014014; 3. 内蒙古科技大学包头医学院人体解剖学教研室, 内蒙古 包头 014014)

【摘要】 脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI)是影响急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者预后的重要病理生理过程,其机制较为复杂,至今尚未完全明确。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)为非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)中的一类,早期研究多关注于其与肿瘤密切相关。近年来研究发现,LncRNA 与 CIRI 的病理生理过程同样存在密切关系,可通过影响神经系统的氧化应激、细胞自噬及凋亡,炎症反应等机制,参与 CIRI 的损伤或修复过程,正向或反向调节 CIRI 的进展,并在所涉及的相关信号通路中扮演重要角色。因此,本文就 LncRNA 在 CIRI 中参与调控的相关机制进行综述。

【关键词】 LncRNA; 缺血再灌注损伤; 脑卒中

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0109-07

Research progress in role of LncRNA in mechanisms related to cerebral ischemia/reperfusion injury

HUA Zhipeng^{1,2}, LYU Xue², LI Hao², YANG Zhanjun³, JIA Jianxin^{3*}, YANG Zhifu^{1*}

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China. 2. Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014014. 3. Department of Human Anatomy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014014)

【Abstract】 Cerebral ischemia/reperfusion injury (CIRI) is a pathophysiological process affecting the prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). Its mechanism is complex and remains unclear. Long non-coding RNA (LncRNA) are a class of non-coding RNA (ncRNA). Early studies of LncRNA focused on their

【基金项目】 国家自然科学基金(81860215); 内蒙古自然科学基金(2021MS08010, 2018MS08049); 内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0499); 包头医学院科学研究发展基金项目(BYJJ-2CJH202507)。

【作者简介】 华志鹏(1998—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: LncRNA 与脑缺血/再灌注损伤的相关机制研究。

E-mail: huazhipeng1998@163.com

【通信作者】 杨志甫(1981—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 神经内科疾病表观遗传机制研究。E-mail: zhifuyang@126.com

贾建新(1981—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中蒙药防治中枢神经系统疾病的机制研究。E-mail: jiajianxindx@163.com

* 共同通信作者

relationship with tumor-related diseases, but recent studies have found that they are also closely related to the pathological process of CIRI. LncRNA participate in the damage and repair processes of CIRI by affecting oxidative stress, autophagy, and apoptosis of the nervous system, as well as the inflammatory response and other mechanisms. They can regulate the progression of CIRI in a positive or negative way, and they play an important role in the related signaling pathways. This review focuses on the mechanisms by which LncRNA regulate CIRI.

【Keywords】 LncRNA; ischemia/reperfusion injury; cerebral stroke

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

近年来,我国人口老龄化日益严重,卒中发病率虽总体呈下降趋势,但急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的发病率仍逐年上升,现已成为农村居民第二大,城市居民第三大的死亡原因^[1]。目前,时间窗内 AIS 的临床治疗仍以静脉溶栓和血管内治疗为主。如果脑组织在血液供应中断后再次恢复供血,不仅不能恢复原有的生理功能,还会导致脑组织损伤逐渐加重,神经功能缺损进一步恶化,这种现象称为脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI)^[2]。CIRI 是 AIS 的重要病理生理学过程,同时也是影响 AIS 患者不良预后的主要原因。CIRI 发生发展机制复杂,主要包括氧化应激、炎症反应、细胞自噬和凋亡等^[3]。目前临床上通过降低再灌注时的血压、抑制 Ca²⁺ 超载或给予适当的保护神经元药物改善 CIRI,但效果似乎并不明显。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一类无翻译功能的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 分布于细胞核和细胞质中, 其表达量较低^[4]。发现初期, 研究者将其视为基因转录过程中的副产物。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类几乎存在于所有真核生物细胞中高度保守的单链 RNA, 广泛存在于机体内的多种组织中。随着研究的深入, 研究者发现 LncRNA 既可以与 DNA 结合, 形成 RNA-DNA 混合物, 也可与其下游 miRNA 和环状 RNA 相互作用, 最终顺式或反式调控靶基因的表达及转录等相关过程。同时, LncRNA 也可以与细胞质中的蛋白质结合, 调节蛋白质翻译过程。总之, LncRNA 可以作为调节因子, 参与包括 CIRI 在内的多种心血管疾病^[5]、肿瘤^[6]等病理生理过程。目前已经证实, LncRNA 可通过调节氧化应激、细胞自噬、凋亡等细胞信号转导通路影响 CIRI, 其作用机制复

杂且尚未完全明确, 故探究其相关作用的确切机制可能为改善 CIRI 挖掘潜在靶点。

1 LncRNA 与 CIRI

1.1 LncRNA 参与调控氧化应激影响 CIRI

氧化应激(oxidative stress, OS)是 CIRI 中的基本病理机制之一。在生理条件下, 机体内氧化和抗氧化处于动态平衡状态。但在神经元长时间缺血缺氧后恢复血流时, 短时间内形成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 诱发 OS 反应。一方面, 其导致线粒体功能障碍, 使能量产生、呼吸链电子传递等受到影响, 神经细胞内外离子浓度梯度异常, 脑组织水肿进一步加重; 另一方面, ROS 诱导的细胞凋亡、自噬和炎症等级联瀑布反应, 最终导致核心梗死区、缺血半暗带在内的大量神经元损伤, 影响神经功能缺损的恢复^[7]。

近年研究发现, LncRNA 与 OS 关系密切。研究表明, Krüppel 样因子 4 (Krüppel sample factor 4, KLF4) 通过与 LncRNA-ZFAS1 的启动子结合促进其过表达, 进而抑制 CIRI 动物模型中 ROS 及丙二醛(malondialdehyde, MDA) 水平、上调谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 的水平, 减轻 OS 反应, 缩小梗死体积^[7]。相关文献报道, miRNA 可以作为一种内源性小 RNA 分子, 通过靶向与相应 mRNA 结合或与上游 LncRNA 发生海绵吸附作用, 参与 CIRI 的病理生理过程^[8]。YANG 等^[9]经体内外实验研究发现, 过表达 LncRNA-ZFAS1 时, 可通过靶向抑制 miRNA-15a-5p 减轻 CIRI 细胞及动物模型的 OS 及炎症, 最终发挥治疗作用。相关研究表明, miR-203 的异常低表达参与心肌缺血再灌注损伤、神经系统退行性疾病的炎症及 OS^[10]。YANG 等^[11]研究发现, LncRNA-PINK1-AS 可通过海绵状吸附作用致

miR-203 低表达,进而通过调控 LncRNA-PINK1-AS/miR-203/ATF2 轴,上调 ROS 形成的关键酶 NADPH 氧化酶 2 (NADPH-oxidase 2, NOX2) 的表达,加剧 CIRI 动物及细胞模型的 OS。因此,探明 LncRNA 表达及其作用的确切机制是发现可能治疗 CIRI 潜在靶点的前提。

1.2 LncRNA 参与调控炎症反应影响 CIRI

在 AIS 发生的数小时内,小胶质细胞是率先感知和识别死亡神经元的炎症细胞,在早期被快速激活^[12]。随着早期炎症的发生,位于细胞浆内的类似于 NLRP3 炎症小体受到刺激被激活,致使其剪切或活化下游相关蛋白,促进炎症因子、趋化因子和 ROS 等物质的释放,招募淋巴细胞和单核巨噬细胞等发生一系列的炎症级联反应^[13]。随着炎症反应的不断发展,炎症细胞不仅吞噬已经坏死的神经细胞,还会错误识别并吞噬仅因缺氧而在细胞膜上表达特异性抗原的神经细胞,引起继发性脑组织损伤,神经功能缺损症状逐渐加重^[14]。在 AIS 后期,炎症细胞可吞噬坏死、凋亡的神经细胞碎片有助于疾病的恢复。近年来,关于 LncRNA 与炎症反应在 CIRI 中的调控关系成为寻找改善 CIRI 新思路之一。

小胶质细胞作为 CIRI 炎症反应的重要反应物,具有两种作用截然相反的极化形式。其中 M1 极化状态主要对神经细胞产生负性影响,而 M2 极化状态则主要抑制过度的炎症反应,继而促进损伤修复,且两种极化状态可以进行转化。KLF4 作为调控小胶质细胞激活及后续的炎症反应的重要因子,可使小胶质细胞由 M1 向 M2 转化,该机制可能成为治疗 CIRI 的一种潜在策略^[15]。LI 等^[16]研究表明,在 CIRI 模型中,LncRNA MEG3 的上调抑制了 KLF4 的表达,致使小胶质细胞 M1 极化状态的数量增加,促进炎症反应,加重 CIRI。WANG 等^[17]研究同样也证实了 LncRNA 对 CIRI 中小胶质细胞的极化状态具有调控作用。正常生理状态下,NF- κ B 二聚体与抑制 I κ B 蛋白相互结合在细胞质中,在严重缺血导致的不可逆性脑损伤时,刺激炎症信号受体 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4), I κ B 蛋白磷酸化使其降解,继而激活 NF- κ B^[18]。LI 等^[19]研究表明,LncRNA H19 可靶向结合 miR-138-5p-p65,间接调控核因子 NF- κ B p65 亚基,激活 NF- κ B 通路,促进 CIRI

过程中的炎症反应。WANG 等^[20]研究发现,LncRNA ATP2B1-AS1 可通过靶向结合 miR-330-5p 调控 TLR4 的表达,激活 NF- κ B 相关的炎症通路,致使 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子升高,加重炎症反应,使 CIRI 动物模型脑梗死体积进一步增加。在中枢神经系统中,LncRNA 调控炎症反应影响 CIRI 的机制仍较为复杂,与 OS、自噬等相关机制交互联系。因此,探明其具体机制有望为临床改善 CIRI 提供理论基础。

1.3 LncRNA 参与调控细胞自噬影响 CIRI

自噬是一个细胞形成双层膜结构将细胞内部分物质包裹,并将其转运至溶酶体降解的过程,其受自噬相关基因 (autophagy related genes, ATG)、Beclin-1、轻链 3 蛋白 (light chain 3 protein, LC3) 等多种自噬相关蛋白的影响。自噬在生理条件下处于动态平衡状态,以维持细胞的稳定;但在分化、缺乏营养或细胞应激等状态下被激活^[21]。越来越多的证据表明,在 CIRI 早期,自噬主要用于清除受损的细胞及细胞器,具有一定的保护作用;但在中晚期,未受损的细胞及细胞器同样被自我消化,加重 CIRI 的损伤程度^[22]。

ATG 作为高等生物进化中的保守基因,其功能具有多样性,几乎所有的 ATG 都与形成有效溶酶体有关。ATG 家族相关基因能够促进细胞外的物质转运向溶酶体、促进细胞内物质的胞外释放、协调细胞内与各种细胞信号转导通路作用^[23]。其中,ATG7 主要参与 LC3 的脂化,使 LC3 I 转化为 LC3 II,而这一过程是功能性自噬膜形成的重要步骤^[24]。YU 等^[25]研究发现,miR-200a 可靶向结合 ATG7 的上游基因叉头框 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3) 并抑制其表达;LncRNA KCNQ10T1 可负向调控 miR-200a 的表达;敲低 LncRNA KCNQ10T1 可经 KCNQ10T1/miR-200a/FOXO3/ATG7 轴抑制动物及细胞模型过度激活的自噬,改善 CIRI。在 LC3 募集到溶酶体膜的过程中,ATG5、ATG12、ATG16L1 是必不可少的关键基因^[26]。值得注意的是,在探究抑制 CIRI 自噬相关机制的同时,同样需要关注自噬的保护作用。研究表明,自噬系统的激活有利于保护大鼠脑组织局灶性缺血的神经元,这一过程同样受脑内 LncRNA 调控^[27]。在 OGD/R 早期,LncRNA SNHG12 可能作为一种有效的自噬诱导

剂,诱导自噬激活,上调 LC3 II/I 和 Beclin-1 的表达,进而减轻 OGD/R 细胞模型的损伤^[28]。因此,自噬在 CIRI 过程中,既可以促进神经元死亡、也可以促进其生存;且不同的 LncRNA 在自噬过程充当不同的角色。

1.4 LncRNA 参与调控细胞凋亡影响 CIRI

细胞凋亡是由多条信号转导通路直接或间接“编写”程序性死亡的过程,在维持细胞稳态及细胞生命平衡上发挥重要作用,主要在感染、永久性细胞损伤和肿瘤等情况下发生^[29]。半胱氨酸蛋白酶蛋白-3(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, BCL-2)、BCL2-相关 X 蛋白质(BCL2 associated X protein, Bax)等指标均能从一定层面上反映凋亡水平^[30]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)信号通路是目前经典的凋亡通路之一,其主要成员包括 ERK、JNK、p38 等蛋白^[31]。ZHANG 等^[32]研究发现,LncRNA PVT1 作为 miR-30c-5p 内源性竞争性 RNA,通过调控 MAPK 启动子 Rock2 进而激活该通路,加剧 CIRI 动物及细胞模型的凋亡。同样,LncRNA TALNEC2 可介导 miR-19a-3p 直接调控 JNK,使凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-8 上调,加重脑组织损伤^[33]。腺苷酸激活蛋白激酶(adenylate activates protein kinase, AMPK)作为一种感知细胞能量变化的关键蛋白酶,是 AMPK 信号通路中的核心成分。AMPK 的激活主要是由 PH 结构域(PH domain)及亮氨酸拉链 1(leucine zipper containing 1, APPL1)相互作用完成,并同时受到 LKB1(一种丝/苏氨酸激酶)调控^[34]。TU 等^[35]经体内外实验研究表明,LncRNA CEBPA-AS1 通过海绵吸附作用下调 miR-340-5p 的表达,促进 miR-340-5p 下游靶基因 APPL1 的表达、激活 AMPK 信号通路,减轻细胞凋亡,改善 CIRI。凋亡作为 CIRI 的重要调节机制,与 ROS、自噬、炎症等关系密切,相互影响。因此,在今后的研究中,应从四者的整体调控的角度探明其机制,并进一步挖掘安全有效改善 CIRI 的靶点。

1.5 LncRNA 参与调控血管生成及血脑屏障的通透性影响 CIRI

血管生成是指机体在生理或病理条件下,在现有血管基础上,由内皮细胞通过发芽、增殖、迁

移等过程,生长新血管的过程^[36]。根据以往报道,血管生成是 AIS 患者长期修复的主要机制并且与 LncRNA 的调控密切相关^[37]。有文献报道,血管生成的内皮细胞同样受到碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)二者的调控,其主要作用为促进内皮细胞的增殖、迁移和存活,促进血管生成^[38]。ZHOU 等^[39]研究发现,敲低 LncRNA DHFRL1-4 可能通过促进 bFGF 及 VEGF 的表达,促进 CIRI 模型动物血管再生,进而利于动物模型的神经功能恢复。除此之外,15-氧脂合酶-1(15-lipoxygenase-1, 15-LOX1)及信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)也参与调控血管生成^[40]。WANG 等^[41]经体内外实验研究发现,在 CIRI 时,LncRNA MALAT1、15-LOX1 和 STAT3 表达均明显增高,利于血管生成。同时 LncRNA MALAT1 可以靶向调控 miR-205-5p,间接上调靶基因 VEGFA,促进人脑微血管内皮细胞的生长^[42]。

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是由 BMECS、神经胶质细胞等组成的物理屏障,具有维持和调节神经系统的微环境稳定的功能^[43]。在缺血缺氧情况下,由于其中的紧密连接相关蛋白表达异常、内皮细胞损伤等机制导致 BBB 通透性增加,进一步加重脑组织的损伤。研究表明,紧密连接蛋白(如 ZO-1、Claudin-5 和 Occludin)之间的相互作用对 BBB 的完整性起到重要作用^[44]。WU 等^[45]研究发现,LncRNA LOC102640519 能够正向调控 HOXC13 表达;下调紧密连接相关蛋白 ZO-1、Occludin、Claudin-5 表达,增加 CIRI 模型 BBB 的通透性,加重脑损伤。由此看来,在 AIS 恢复过程中,LncRNA 可参与调控血管再生及影响 BBB 的通透性,这为后续开发改善 CIRI 的靶点提供了新的思路。

1.6 LncRNA 参与调控其他可能机制影响 CIRI

兴奋性氨基酸中毒在 CIRI 的病理生理过程中发挥重要作用。中枢神经系统在缺血缺氧情况下,细胞能量代谢异常,引起细胞膜内外 K⁺浓度梯度被破坏并去极化,释放大量的兴奋性氨基酸,最终导致离子型谷氨酸受体(如 NMDA 受体、AMPA 受体、EAAT2 受体)被激活,细胞内 Ca²⁺超

载引发神经元坏死及凋亡等^[46]。MEHTA 等^[47]研究发现, CIRI 模型动物脑组织中 LncRNA FosDT 高表达, 与 RE-1 沉默转录因子共同作用后, 激活谷氨酸受体基因 EAAT2, 增加兴奋性氨基酸的损伤引起 Ca^{2+} 内流, 导致神经元的凋亡与坏死。除上述机制外, 影响 CIRI 进程的还包括铁死亡、线粒体自噬等, 然而目前关于 LncRNA 与铁死亡、线粒体自噬等国内外鲜有报道。

2 展望与未来

CIRI 在 AIS 患者血管再通治疗后容易发生, 是严重影响患者的神经功能恢复及预后的重要因素。LncRNA 作为近年研究热点, 其调控机制复杂, 功能具有多样性。目前研究表明, LncRNA 通过调控 OS、神经炎症、细胞自噬及凋亡、血管生成及 BBB 完整性等影响 CIRI, 故其有望成为改善 CIRI、治疗 AIS 的新靶点。中蒙药以成分复杂、作用靶点多、副作用相对较小等特点逐渐被人们重视, 并且发现多种中蒙药的有效成分可以通过调控 LncRNA 的表达改善 CIRI, 这为进一步研究中蒙药在 AIS 的治疗机制提供新的启发。随着生物信息预测技术的发展, 可能会有更多 LncRNA 及其下游通路被发现, 将有助于深入探讨 CIRI 的微妙机制, 并找到安全而有效的治疗靶点来减轻 AIS 患者的神经功能障碍。

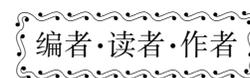
参考文献:

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- REPORT ON STROKE PREVENTION AND TREATMENT IN CHINA WRITING GROUP. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2022, 19(2): 136-144.
- [2] PANIGRAHI B, THAKUR HAMEER S, BHATIA R, et al. Effect of endovascular therapy in large anterior circulation ischaemic strokes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Eur Stroke J, 2023, 8(4): 932-941.
- [3] 石晓花, 莽靖, 徐忠信. 脑缺血再灌注损伤细胞死亡模式的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(6): 1635-1643.
- SHI X H, MANG J, XU Z X. Research progress in cell death modes of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Jilin Univ Med Ed, 2022, 48(6): 1635-1643.
- [4] 杨肇肇, 韩鹏飞, 赵乐, 等. LncRNA GAS5 在缺血性脑卒中的表达及临床价值 [J]. 中国实用医药, 2023, 18(19): 17-20.
- YANG S S, HAN P F, ZHAO L, et al. Expression and clinical value of LncRNA GAS5 in ischemic stroke [J]. China Pract Med, 2023, 18(19): 17-20.
- [5] DERY K J, WONG Z, WEI M, et al. Mechanistic insights into alternative gene splicing in oxidative stress and tissue injury [J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 41(13/14/15): 890-909.
- [6] WANG Y, JIANG X Y, QU M Y, et al. LncRNA KCNQ10T1/miR-496/HMGB1 signaling axis promotes invasion and migration of non-small cell lung cancer cells [J]. Biochem Genet, 2024, 62(3): 1994-2009.
- [7] WANG Q S, XIAO R J, PENG J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal KLF4 alleviated ischemic stroke through inhibiting N6-methyladenosine modification level of Drp1 by targeting lncRNA-ZFAS1 [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(7): 3945-3962.
- [8] WANG W, HU Y, ZHANG Y. FTX attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress via miR-186-5p/MDM4 pathway [J]. Neurotox Res, 2022, 40(2): 542-552.
- [9] YANG H, CHEN J. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying long noncoding RNA ZFAS1 alleviate oxidative stress and inflammation in ischemic stroke by inhibiting microRNA-15a-5p [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(7): 2545-2557.
- [10] TAN J, WU Z, LIU J, et al. microRNA-203-mediated inhibition of doublecortin underpins cardioprotection conferred by sevoflurane in rats after myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 9825-9838.
- [11] YANG Z B, XIANG Y, ZUO M L, et al. LncRNA PINK1-AS aggravates cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury through regulating ATF2 by sponging miR-203 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1296816.
- [12] YANG K, ZENG L, GE A, et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury [J]. Front Immunol, 2022, 13: 930171.
- [13] 曾奇, 吴雅晨, 胡茂华, 等. 淫羊藿苷调控 NLRP3 炎症小体抗脑缺血再灌注损伤机制 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(1): 25-32.
- ZENG Q, WU Y C, HU M H, et al. Mechanism of icariin regulating the NLRP3 inflammasome against cerebral ischemia reperfusion [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32

- (1); 25–32.
- [14] STUCKEY S M, ONG L K, COLLINS-PRAINO L E, et al. Neuroinflammation as a key driver of secondary neurodegeneration following stroke? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13101.
- [15] BIALKOWSKA A B, YANG V W, MALLIPATTU S K. Krüppel-like factors in mammalian stem cells and development [J]. *Development*, 2017, 144(5): 737–754.
- [16] LI T, LUO Y, ZHANG P, et al. LncRNA MEG3 regulates microglial polarization through KLF4 to affect cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Appl Physiol*, 2020, 129(6): 1460–1467.
- [17] 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.
- [18] LI X, HUANG L, LIU G, et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112365.
- [19] LI H, TANG C, WANG D. LncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the miR-138-5p-p65 axis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(4): 525–536.
- [20] WANG L, TAN Y, ZHU Z, et al. ATP2B1-AS1 promotes cerebral ischemia/reperfusion injury through regulating the miR-330-5p/TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 720468.
- [21] DUAN Q, DONG A, CHENG H, et al. Inhibition of taurine-upregulated gene 1 upregulates miR-34a-5p to protect against myocardial ischemia/reperfusion via autophagy regulation [EB/OL]. (2024-01-30) [2024-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38299288/>.
- [22] XIA W, NI X, SU Q, et al. The lncRNA NEAT1 mediates neuronal cell autophagy and related protein expression after cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1491–1503.
- [23] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207–215.
- [24] ZHANG X, WEI M, FAN J, et al. Ischemia-induced upregulation of autophagy precludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1519–1542.
- [25] YU S, YU M, 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.
- [26] FLETCHER K, ULFERTS R, JACQUIN E, et al. The WD40 domain of ATG16L1 is required for its non-canonical role in lipidation of LC3 at single membranes [J]. *EMBO J*, 2018, 37(4): e97840.
- [27] FAN J, ZHANG Z, CHAO X, et al. Ischemic preconditioning enhances autophagy but suppresses autophagic cell death in rat spinal neurons following ischemia-reperfusion [J]. *Brain Res*, 2014, 1562: 76–86.
- [28] YAO X, YAO R, HUANG F, et al. LncRNA SNHG12 as a potent autophagy inducer exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(2): 490–496.
- [29] AL-MASRI A. Apoptosis and long non-coding RNAs: focus on their roles in heart diseases [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 251: 154889.
- [30] LI Y, ZHANG J K, YU Z T, et al. LncRNA XIST exacerbates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced cerebral injury through the miR-25-3p/TRAF3 axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 6109–6120.
- [31] ZHOU D, ZHANG M, MIN L, et al. Cerebral ischemia-reperfusion is modulated by macrophage-stimulating 1 through the MAPK-ERK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 7067–7080.
- [32] ZHANG H, LI M, LIANG J, 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 [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 6032–6048.
- [33] LUAN D, JIANG C. The mechanism of lncRNA TALNEC2 regulating miR-19a-3p/JNK to alleviate cerebral ischemia injury in rats with acute cerebral infarction [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(6): 17–24.
- [34] FANG H, JUDD R L. Adiponectin regulation and function [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031–1063.
- [35] TU X, ZHANG H, CHEN S, et al. LncRNA CEBPA-AS1 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by sponging miR-340-5p regulating APPL1/LKB1/AMPK pathway [J]. *FASEB J*, 2022, 36(1): e22075.
- [36] PENG L, YIN J, GE M, et al. Isoflurane post-conditioning ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by enhancing angiogenesis through activating the shh/gli signaling pathway in rats [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 321.
- [37] LI Y, LIU C, FAN H, et al. Gli2-induced lncRNA Peg13 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing Yy1 transcription in a PRC2 complex-dependent manner [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(4): 1389–1404.
- [38] ZHANG W, BAI X, ZHAO B, et al. Cell-free therapy

- based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 333-342.
- [39] ZHOU Y, HUANG D, CAI Y, et al. lncRNA DHFRL1-4 knockdown attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by upregulating the levels of angiogenesis-related genes [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(2): 108.
- [40] JUNG J E, KARATAS H, LIU Y, et al. STAT-dependent upregulation of 12/15-lipoxygenase contributes to neuronal injury after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(12): 2043-2051.
- [41] WANG C, QU Y, SUO R, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2970-2983.
- [42] GAO C, ZHANG C C, YANG H X, 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 [J]. *Neuroscience*, 2020, 435: 135-145.
- [43] SIFAT A E, VAIDYA B, ABBRUSCATO T J. Blood-brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke [J]. *AAPS J*, 2017, 19(4): 957-972.
- [44] LI Y, LIU B, ZHAO T, et al. Comparative study of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells and brain endothelial cells attenuating blood-brain barrier permeability via regulating Caveolin-1-dependent ZO-1 and Claudin-5 endocytosis in acute ischemic stroke [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 70.
- [45] WU L, YE Z, PAN Y, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(2): 275-283.
- [46] MAYOR D, TYMIANSKI M. Neurotransmitters in the mediation of cerebral ischemic injury [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 178-188.
- [47] MEHTA S L, KIM T, VEMUGANTI R. Long noncoding RNA FosDT promotes ischemic brain injury by interacting with REST-associated chromatin-modifying proteins [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(50): 16443-16449.

[收稿日期]2024-05-15



《中国比较医学杂志》不接收使用水合氯醛进行动物麻醉文章的说明

本刊严格遵守我国实验动物相关法规和标准,为保障实验动物的福利权益,不断提升动物实验研究的水平并获得国际学术界同行的认可,根据国际和国内实验动物有关法规和标准,规定实验动物麻醉镇痛用药必须优先使用药用级麻醉剂,特别是当涉及存活手术的动物实验时。

鉴于水合氯醛属于镇静、催眠以及抗惊厥药物,其作为麻醉剂效果较差,只作用于中枢神经系统,无法阻断痛觉感受器达到镇痛效果,且刺激性强、毒副作用较大,存在干扰实验结果且有悖于实验动物伦理审查原则等问题,国际期刊普遍建议不再使用水合氯醛作为实验动物的麻醉剂。

本刊亦不接收使用水合氯醛作为实验动物麻醉剂的文章,特此告知广大作者及读者。

《中国比较医学杂志》编辑部