

长链非编码 RNAs 与缺血性脑卒中关系的研究进展

张莹林 姚俊岩

上海交通大学附属第一人民医院麻醉科 201620

通信作者:姚俊岩, Email: sunshineyao@163.com

【摘要】 长链非编码 RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)是一类不编码蛋白质的 RNAs,通过调控基因表达,调节细胞分化、增殖和凋亡,进而参与神经系统生理和病理过程。近年来的研究发现,lncRNAs 与缺血性脑卒中疾病的发生、发展过程密切相关,但其确切机制尚不明确。文章就 lncRNAs 在缺血性脑卒中病理机制的最新研究进展,重点阐述了几种与缺血性脑卒中最为密切的 lncRNAs 家族成员以及其对缺血区细胞和组织病理变化的具体作用机制,为进一步探讨 lncRNAs 与缺血性脑卒中的关系提供新的理论依据。lncRNAs 有望成为缺血性脑卒中的早期预防、诊断和治疗的新靶点。

【关键词】 长链非编码 RNAs; 缺血性脑卒中; 脑保护

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.019

A review of research advances of the relationship between long non-coding RNAs and ischemic stroke

Zhang Yinglin, Yao Junyan

Department of Anesthesiology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201620, China

Corresponding author: Yao Junyan, Email: sunshineyao@163.com.

【Abstract】 Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of RNAs that do not encode proteins. They regulate cell differentiation, proliferation and apoptosis by regulating gene expression and then participate in physiological and pathological processes of the nervous system. Recent studies have found that lncRNAs are involved in the occurrence and development of ischemic stroke disease, but the exact mechanism is still unclear. This review summarizes research advances on several members of the lncRNAs family most closely related to ischemic stroke in the recent studies and their specific mechanisms of action on the pathological changes in cell and tissues in ischemic areas. These mechanisms could provide a novel theoretical basis for further investigation of the relationship between lncRNAs and ischemic stroke. lncRNAs are expected to be a new target for early prevention, diagnosis and treatment of ischemic stroke.

【Key words】 Long non-coding RNAs; Ischemic stroke; Brain protection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.019

脑卒中是一种因缺血性或出血性脑损伤引起相应临床症状的疾病,其中缺血性脑卒中占 85%,是最重要的致死性及致残性疾病之一。目前,在缺血性脑卒中的治疗方法中,使用组织纤溶酶激动剂的溶栓疗法最有效,但因其治疗时间窗狭窄,可能引起出血等并发症而应用受限^[1-2]。因此,深入了解缺血性脑卒中的发生和发展机制,寻求新的治疗切入点至关重要。

缺血性脑卒中的病理过程复杂,包括细胞凋亡、自噬、炎症和神经血管再生等多种反应,涉及一系列基因的激活、表达及调控^[3]。研究表明,长链非

编码 RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)在哺乳动物大脑组织中含丰富,且具有组织特异性,在不同神经细胞内表达各异^[4],可通过表观遗传、转录中及转录后水平调控基因表达,调节细胞分化、增殖和凋亡,进而参与神经系统生理和病理过程^[5-6]。多项研究发现,脑组织缺血缺氧及再灌注可引起多种 lncRNAs 表达发生异常^[7-9]。这提示 lncRNAs 在缺血性脑卒中的病理过程中发挥重要作用,有可能成为缺血性脑损伤的新型生物标记物及治疗靶点。本文旨在对 lncRNAs 在缺血性脑卒中的研究进展进行综述。

1 lncRNAs 概述

lncRNAs 是一类长度大于 200 个核苷酸的非蛋白质编码 RNA, 大多位于细胞核中。lncRNAs 分为蛋白编码区域的转录本、基因调控区的转录本和染色体上特殊区域的转录本三类^[10]。

lncRNAs 序列保守性低、变异性大, 可通过多种机制实现其功能, 包括: ① 在蛋白编码基因上游启动子区发生转录; ② 抑制 RNA 聚合酶 II 或介导染色质重构以及组蛋白修饰; ③ 干扰 mRNA 剪切; ④ 产生内源性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA); ⑤ 调节蛋白质活性; ⑥ 作为核酸蛋白质复合体结构组成成分; ⑦ 改变蛋白质定位; ⑧ 作为小 RNA 前体参与基因调控; ⑨ 作为“分子海绵”即竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 通过与 miRNA 结合调控 miRNA 靶基因的表达^[11]。

通过上述途径, lncRNAs 参与生物细胞正常功能及病理状态下的全部过程, 在机体发育、疾病发生及发展等生命活动中发挥重要作用。

2 lncRNAs 与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中主要发生机制是脑血管阻塞引起脑组织供血不足, 进而导致脑功能障碍。缺血发生时, 缺血区神经细胞氧、糖供应不足, 发生离子失衡、氧化应激、线粒体损伤, 血管内皮细胞和神经受损等病理现象^[13]。因此, 缺血区神经细胞的坏死和凋亡程度, 血管再生和神经修复情况对患者治疗及预后具有重要的影响。

研究表明, lncRNAs 与缺血性脑卒中密切相关, 首先表现为脑缺血可改变 lncRNAs 的表达水平。Dharap 等^[7]首先采用大鼠大脑中动脉阻断模型, 评估缺血对大鼠大脑皮质中 8 314 个 lncRNAs 表达的影响, 发现有 359 个表达增加(>2 倍), 84 个表达下降, 提出“脑缺血显著改变大脑 lncRNAs 表达模式”的观点。此后, Zhang 等^[9]对脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 经过 16 h 缺氧无糖处理 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 后, 分析其 lncRNAs 表达水平, 发现有 147 个表达增加, 70 个表达下降(<2 倍), 进一步证实脑缺血诱导 lncRNAs 表达模式的改变。

其次, 脑缺血与 lncRNAs 之间还具有时间依赖

性变化。Dykstra-Aiello 等^[5]采集 299 例脑缺血患者血样, 进行 lncRNAs 分析, 发现随着脑缺血时间的延长, lncRNAs 与缺血时间的相关系数 r 值在 5 d 内从负值 0.50 逐渐上升到正值 0.44, 而对照组正常人并未出现此种变化, 表明 lncRNAs 与缺血性脑卒中的发展具有高度相关性。

3 lncRNAs 在缺血性脑卒中损伤过程中的作用

目前, 在脑缺血相关性 lncRNAs 中, 有 7 种 lncRNAs 与缺血区细胞和组织的病理变化最为密切。它们分别为: 长链非编码 RNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)、长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript, MALAT1)、lncRNA H19、CaMK2D 的相关转录物 1 (CaMK2D-associated transcript 1, C2dat1)、核仁小 RNA 宿主基因 14 (small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14)、INK4 基因座的反义非编码 RNA (antisense RNA in the INK4 locus, ANRIL) 与 Fos 基因共生的下游转录物 (Fos downstream transcripts, FosDT), 其中尤以 MEG3、MALAT1 研究最多。以下将对这 7 种 lncRNAs 与脑缺血之间的关系分别进行阐述。

3.1 MEG3

MEG3 是参与多种中枢神经系统疾病的 lncRNA, 对脑缺血的病理生理过程有重要影响。MEG3 与抑癌基因 p53 相互作用可损伤脑细胞。其机制是 MEG3 结合 p53 DNA 结合结构域形成复合体, 该复合体促使 p53 蛋白增加, 并激活其反式调控作用。p53 蛋白的增加可加强 Bcl-2 家族中促凋亡蛋白对线粒体膜的损伤, 进而影响脑细胞的能量代谢; p53 蛋白的反式调控又可调节缺血时神经元生存状态, 促进其凋亡^[13]。因此干预 MEG3-p53 相互作用可减轻缺血性脑损伤。有研究发现, 抑制 MEG3 表达可减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4-NOX4、p53 和细胞内活性氧的生成, 增加促血管生成因子如缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子的表达, 抑制 OGD 诱导的细胞凋亡, 揭示 MEG3 通过 p53/NOX4 轴调节脑血管再生^[14]。

MEG3 还可通过调节神经元 12/15-脂氧合酶 (12/15-Lipoxygenase, 12/15-LOX) 加速缺血区神经细胞的凋亡。其机制是 MEG3 竞争性地抑制 miR-181b

对 12/15-LOX 的调节,即作为 miR-181b 的 ceRNA 促使 12/15-LOX 被大量激活,介导氧化应激继而诱导缺血时神经元的死亡^[15]。因此,MEG3 可在多方面调节脑缺血病理过程,有可能成为脑缺血治疗的关键靶点。

3.2 MALAT1

脑缺血时,中脑内皮的结构和功能发生显著变化,表现为血脑屏障破坏、血管炎症、水肿和血管生成^[16]。MALAT1 在脑组织中含量丰富,而脑缺血可使其表达大量增加而参与炎症反应过程,减轻血管损伤。Zhang 等^[17]研究发现,小鼠 BMECs 经 OGD 培养后,在 MALAT1 沉默组中,促凋亡因子 Bim 和促炎细胞因子 MCP-1、IL-6 和 E-选择蛋白显著增加,小鼠呈现较大的脑梗死面积和较低的神经学评分。该研究证明 MALAT1 对脑缺血时的血管具有抗凋亡和抗炎作用,但其作用机制尚不明确。此后的研究逐步揭示了 MALAT1 的作用机制。Xin 和 Jiang^[18]发现 MALAT1 可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路保护 BMECs。其机制可能是 MALAT1 过表达后激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路,降低细胞凋亡关键蛋白酶 caspase-3 活性,从而减少细胞凋亡。而 Li 等^[19]研究发现, MALAT1 可增强 BMECs 自噬而起到保护作用,并提出 MALAT1-miR-26b-ULK2 调控轴,即 MALAT1 作为 miR-26b 的 ceRNA 上调 ULK2 的表达,从而促进 OGD 条件下 BMECs 自噬及存活。

MALAT1 还可促进脑缺血后的神经修复。有研究发现,在海马神经元中, MALAT1 表达下降可使神经元突触密度变小,而过表达则使密度增大。MALAT1 通过调节 SR 蛋白家族对前体 mRNA 剪接而调控基因表达,参与神经元突触形成和维持^[20],这提示 MALAT1 对于脑缺血的神经修复具有重要作用。

3.3 lncRNA H19

lncRNA H19 是 H19 基因表达产物。H19 基因的多态性决定了 lncRNA H19 与多种脑缺血危险因素及其相关疾病的关联性。lncRNA H19 在缺血性脑组织中大量表达,过表达的 lncRNA H19 诱导炎症因子 TNF- α 水平明显升高,脑梗死面积增大,进而使卒中患者的神经功能缺损^[21];且 lncRNA H19 可抑制有丝分裂原活化蛋白激酶磷酸酶

DUSP5,促进胞外信号调节激酶 1/2 表达而激活自噬过程,损害神经细胞活力。因此,可通过调节 lncRNA H19 的表达而抑制炎症反应和神经元自噬,缩小脑梗死面积,发挥脑保护作用^[22]。

3.4 C2dat1

C2dat1 基因序列是重叠在同一染色体 CaMK2D 的基因上。此结构特点提示 C2dat1 可调节 CaMK2D 基因的表达,进而调节 CaMKII δ 蛋白,参与细胞形态的调控。研究发现,脑缺血时, CaMK2D 可诱导炎症因子 IKK α/β 磷酸化、I κ B α 降解和抗凋亡蛋白 Bcl-xl 增加,激活 NF- κ B 信号通路,促使 CaMK II δ 表达增加。而 CaMK II δ 是钙离子信号的下游介导分子,在脑组织中含量最高,其表达量的增加与多种底物如离子通道蛋白、细胞骨架蛋白、突触蛋白及一些转录因子发生一系列级联反应,从而调节脑缺血时细胞形态,诱导神经细胞凋亡。因此, C2dat1 的表达水平对于缺血区神经细胞的生存状态具有重要的影响^[11]。

3.5 SNHG14

泛素蛋白连接酶 UBE3A 是与中枢神经系统发育相关的特异性蛋白,可调节神经胶质细胞结构和功能,而 lncRNA SNHG14 是其天然反义表达产物^[23]。lncRNA SNHG14 通过调节小胶质细胞的活化,参与缺血性脑卒中中免疫炎症过程,介导脑缺血损伤。具体表现为 lncRNA SNHG14 通过抑制 miR-145-5p 而增加磷脂酶 PLA2G4A 表达,导致脑缺血时小胶质细胞的活化,释放大量炎症细胞因子如 TNF- α 和一氧化氮等,加剧神经细胞损伤。因此,抑制 lncRNA SNHG14 的表达可减少神经元损伤,由此成为缺血性脑卒中的潜在治疗靶点^[24]。

3.6 ANRIL

ANRIL 是染色体 9p21 区段中与动脉粥样硬化联系最紧密的基因,与脑缺血的发生显著相关^[25]。在一项前瞻性病例对照研究中,Zhang 等^[26]研究了 724 例动脉粥样硬化性血栓患者,466 例腔隙性脑梗死患者和 462 例脑出血患者及同等比例的 1 664 例正常人,并对其进行 4.5 年的随访,发现具有 ANRIL 变异型 rs10757278 的患者发生脑血栓和脑出血风险较正常人分别增高 1.47 倍和 1.60 倍,且有更高的卒中再发风险。

而后,Bai 等^[27]在中国汉族人脐静脉内皮细胞

和 HepG2 细胞的研究中,发现 ANRIL 可能通过 Alu 重复序列而与染色质结合,调节下游靶基因 CARD8,从而调控与缺血性脑卒中相关的 rs2043211 的表达。虽然其机制尚不明确,但确定了 ANRIL 下游基因 CARD8 与缺血性卒中发生、发展的关联性,为预防缺血性脑损伤提供了一定的研究方向。

3.7 FosDT

Dharap 等^[28]首先提出,脑卒中诱导 lncRNAs 表达发生改变,从而影响染色质修饰蛋白的功能,在表观遗传方面调节缺血性损伤。其中,FosDT 在脑缺血时大量表达,而快速诱导细胞应激反应。Mehta 等^[29]研究 FosDT 的功能意义,发现脑缺血时,FosDT 可通过染色质修饰蛋白的 Sin3a 和 RE-1 沉默转录因子共同抑制因子 coREST 的相互作用,以及 RE-1 沉默转录因子 REST 的下游基因 GRIA2、NF- κ B2 和 GIN1 的去阻遏,诱导细胞凋亡并降低神经元功能,加重脑卒中行为缺陷和脑损伤。该研究表明,FosDT 可作为缺血性脑损伤的又一治疗靶点。

此外,lncRNA BC088414 和脑源性神经营养因子的反义长链非编码 RNA 等众多 lncRNAs 在调节缺血性脑卒中的病理过程中都发挥一定的作用。其中,lncRNA BC088414 敲减可减少 caspase-6 和 ADRB2 的 mRNA 水平,降低神经细胞凋亡率,促进细胞增殖^[8]。脑源性神经营养因子的反义长链非编码 RNA 则通过自身表达的减少而激活脑源性神经营养因子-酪氨酸激酶受体 B-PI3K/Akt 信号通路,从而抑制缺血/缺氧诱导的细胞凋亡,在神经元生长、成熟、增殖、分化以及塑形过程中产生重要作用^[30]。

4 总结与展望

综上所述,脑缺血可引起多种 lncRNAs 的表达模式发生改变,而改变的 lncRNAs 又可反过来影响缺血区脑组织的细胞凋亡、氧化应激、炎症反应以及血管和神经再生等过程,从多种途径参与缺血性脑损伤的病理调控。lncRNAs 有望成为脑缺血的生物标记物和疾病诊断及新药设计的靶点。以往,lncRNAs 的系统性研究面临技术困难,但近期 CRISPR/Cas9 基因编辑术的出现,为全面研究 lncRNAs 的功能带来了新希望,将有助于进一步阐

明 lncRNAs 在缺血性脑损伤中的具体机制,为临床缺血性脑卒中的诊断和治疗提供新的切入点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu Q, Deng F, Xing Z, et al. Long non-coding RNA C2dat1 regulates CaMKII δ expression to promote neuronal survival through the NF- κ B signaling pathway following cerebral ischemia[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2173. DOI:10.1038/cddis.2016.57.
- [2] Osanai T, Houkin K, Uchiyama S, et al. Treatment evaluation of acute stroke for using in regenerative cell elements (TREASURE) trial: Rationale and design[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(4): 444-448. DOI:10.1177/1747493017743057.
- [3] Carelli V, Chan DC. Mitochondrial DNA: impacting central and peripheral nervous systems [J]. *Neuron*, 2014, 84 (6): 1126-1142. DOI:10.1016/j.neuron.2014.11.022.
- [4] Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(18): 1915-1927. DOI:10.1101/gad.17446611.
- [5] Dykstra-Aiello C, Jickling GC, Ander BP, et al. Altered expression of long noncoding RNAs in blood after ischemic stroke and proximity to putative stroke risk loci [J]. *Stroke*, 2016, 47(12): 2896-2903. DOI:10.1161/strokeaha.116.013869.
- [6] Zhang M, Gu H, Xu W, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 214-216. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.10.136.
- [7] Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2800-2802. DOI: 10.1161/strokeaha.112.669465.
- [8] Zhao F, Qu Y, Liu J, et al. Microarray profiling and co-expression network analysis of lncRNAs and mRNAs in neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 513850. DOI:10.1038/srep13850.
- [9] 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. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.12.014.
- [10] Chen Y, Zhou J. LncRNAs: macromolecules with big roles in neurobiology and neurological diseases [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 281-291. DOI:10.1007/s11011-017-9965-8.
- [11] Shi X, Sun M, Liu H, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159-166. DOI:10.1016/j.canlet.2013.06.013.
- [12] Vemuganti R. All's well that transcribes well: non-coding RNAs and post-stroke brain damage [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(5): 438-449. DOI:10.1016/j.neuint.2013.07.014.

- [13] Yan H, Yuan J, Gao L, et al. Long noncoding RNA MEG3 activation of p53 mediates ischemic neuronal death in stroke [J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 191-199. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.09.017.
- [14] Zhan R, Xu K, Pan J, et al. Long noncoding RNA MEG3 mediated angiogenesis after cerebral infarction through regulating p53/NOX4 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490 (3): 700-706. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.06.104.
- [15] Liu X, Hou L, Huang W, et al. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: Mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 201. DOI:10.3389/fncel.2016.00201.
- [16] Yin KJ, Hamblin M, Chen YE. Non-coding RNAs in cerebral endothelial pathophysiology: emerging roles in stroke [J/OL]. *Neurochem Int*, 2014, 77: 9-16. DOI:10.1016/j.neuint.2014.03.013.
- [17] Zhang X, Tang X, Liu K, et al. Long noncoding RNA malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (7): 1797-1806. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3389-16.2017.
- [18] Xin JW, Jiang YG. Long noncoding RNA MALAT1 inhibits apoptosis induced by oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in human brain microvascular endothelial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1225-1234. DOI:10.3892/etm.2017.4095.
- [19] Li Z, Li J, Tang N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression [J]. *Neuroscience*, 2017, 354: 1-10. DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.04.017.
- [20] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression [J]. *EMBO J*, 2010, 29(18): 3082-3093. DOI: 10.1038/emboj.2010.199.
- [21] Matouk IJ, Mezan S, Mizrahi A, et al. The oncofetal H19 RNA connection: hypoxia, p53 and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(4): 443-451. DOI:10.1016/j.bbamcr.2010.01.010.
- [22] 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. DOI:10.14336/ad.2016.0530.
- [23] Stanurova J, Neureiter A, Hiber M, et al. Angelman syndrome-derived neurons display late onset of paternal UBE3A silencing [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30792. DOI:10.1038/srep30792.
- [24] Qi X, Shao M, Sun H, et al. Long non-coding RNA SNHG14 promotes microglia activation by regulating miR-145-5p/PLA2G4A in cerebral infarction [J]. *Neuroscience*, 2017, 348: 98-106. DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.02.002.
- [25] Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 196-206. DOI:10.1161/atvbaha.111.232678.
- [26] Zhang W, Chen Y, Liu P, et al. Variants on chromosome 9p21.3 correlated with ANRIL expression contribute to stroke risk and recurrence in a large prospective stroke population [J]. *Stroke*, 2012, 43(1): 14-21. DOI:10.1161/strokeaha.111.625442.
- [27] Bai Y, Nie S, Jiang G, et al. Regulation of CARD8 expression by ANRIL and association of CARD8 single nucleotide polymorphism rs2043211 (p.C10X) with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 383-388. DOI:10.1161/strokeaha.113.003393.
- [28] Dharap A, Pokrzywa C, Vemuganti R. Increased binding of stroke-induced long non-coding RNAs to the transcriptional corepressors Sin3A and coREST [J]. *ASN Neuro*, 2013, 5 (4): 283-289. DOI:10.1042/an20130029.
- [29] Mehta SL, 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. DOI:10.1523/jneurosci.2943-15.2015.
- [30] Zhong JB, Li X, Zhong SM, et al. Knockdown of long noncoding antisense RNA brain-derived neurotrophic factor attenuates hypoxia/reoxygenation-induced nerve cell apoptosis through the BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(14): 910-916. DOI:10.1097/wnr.0000000000000860.

(本文编辑:孙婷)