李发靖,陈鹏,杨仁华,等. LncRNA 调控细胞自噬的分子机制及在神经系统疾病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 111-116,122.
Li FJ, Chen P, Yang RH, et al. Research progress on the molecular mechanisms of long non-coding RNA regulating cellular autophagy and nervous system diseases [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 111-116,122.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.03.017

LncRNA 调控细胞自噬的分子机制及在神经系统疾病中的研究进展

李发靖,陈　鹏,杨仁华,陈德云,杨　媛,何　波*,沈志强*

(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室,昆明　650500)

【摘要】 长链非编码 RNA(LncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,可在转录、转录后及翻译水平等多个层面调节基因表达,其功能失调与包括神经系统疾病在内的许多疾病的病理过程密切相关。细胞自噬是一种存在于真核细胞内主要依赖溶酶体的降解途径,在细胞的生长发育、衰老以及细胞内环境稳态的维持过程中发挥重要作用。近年来研究证实,LncRNA 在神经系统疾病的发生和发展过程中起到重要作用,同时 LncRNA 调控细胞自噬也是研究的热点问题,但具体的调控机制尚未见详细综述。本文综述了 LncRNA 在细胞自噬中的调控分子机制及其在神经系统疾病中的相关研究进展,旨在为深入研究神经系统疾病的发病机制及药物治疗策略提供理论和实验依据。

【关键词】 LncRNA;自噬;神经系统疾病;miRNA
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2021) 03-0111-06

Research progress on the molecular mechanisms of long non-coding RNA regulating cellular autophagy and nervous system diseases

LI Fajing, CHEN Peng, YANG Renhua, CHEN Deyun, YANG Yuan, HE Bo*, SHEN Zhiqiang*

(School of Pharmaceutical Science and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Long non-coding RNA (lncRNA) is RNA that is >200 bp long and regulates gene expression at the transcriptional, post-transcriptional and translational levels. Dysfunction of lncRNA is closely related to the pathological processes of many diseases, including nervous system diseases. Autophagy is a lysosome-dependent degradation pathway in eukaryotic cells that plays an important role in cell growth, development, senescence and maintenance of intracellular homeostasis. Recent studies have confirmed that lncRNA plays an important role in the occurrence and development of nervous system diseases, and regulation of autophagy by lncRNA is an important topic; however, the specific mechanisms of this regulation remain unclear. This paper reviews the molecular mechanisms of lncRNA regulation in autophagy and its related research progress concerning nervous system diseases to provide a theoretical and experimental basis for further

[基金项目]国家自然科学基金(81441129、81660613、81860665);云南省科技厅-昆医联合基金(2019FE001-191、202001AY070001-157);云南省"万人计划"项目(YNWR-QNBJ-2019-137)。
[作者简介]李发靖(1995—),女,硕士研究生,专业:药理学,主要从事心脑血管药理学研究。E-mail:979829355@qq.com
[通信作者]何波(1979—),男,副教授,研究方向:神经药理学。E-mail: hebokm@aliyun.com
沈志强(1965—),男,教授,研究方向:心脑血管药理学。E-mail: 13888400622@139.com
*共同通信作者

studying the pathogenesis and drug treatment strategies of nervous system diseases.

【Keywords】 long non-coding RNA; autophagy; nervous system diseases; miRNA

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一种数量庞大而多样化的 RNA 分子,其异常表达或功能失调可导致多种疾病的发生和发展,包括肿瘤、自身免疫性疾病和神经系统疾病等[1]。自噬作为细胞的一种自我保护机制,可通过清除错误折叠蛋白或受损的细胞器来维持细胞自身稳态[2]。近年来研究证实,在脑卒中、帕金森病和阿尔兹海默症等多种神经系统疾病中,LncRNA 通过影响细胞自噬发挥作用[3],然而具体的调控机制却未见系统报道,因此,总结 LncRNA 调控细胞自噬的分子机制及在神经系统疾病中的作用,可能是研究神经系统疾病的病理发病机制和发现药物潜在治疗靶点的重要方向和内容。本文综述了最新的 LncRNA 调控细胞自噬的分子机制,阐述了 LncRNA 在神经系统疾病中的作用,为将深入理解 LncRNA 在神经系统疾病中的作用及其分子机制提供了理论依据。

1 长链非编码 RNA

LncRNA 是一类非编码 RNA,其长度超过 200 个核苷酸,广泛分布于哺乳动物细胞中[4]。既往研究发现,LncRNA 在自身免疫性疾病、肿瘤、心血管和神经系统疾病等多种疾病的发生发展中起着重要的作用。虽然 LncRNAs 与编码蛋白质的 mRNA 在序列上存在重合区域,但其保守性较差,表达量也较低[5]。根据 LncRNA 与蛋白编码基因的位置关系或功能不同, LncRNA 可被分为以下几类:(1)正义 LncRNA,LncRNA 序列与蛋白编码基因重叠;(2)反义 LncRNA,LncRNA 序列源于转录互补链;(3)内含子 LncRNA,LncRNA 序列来源于转录物的内含子,可能是 mRNA 前体的加工产物或真正独立的转录物;(4)双向非编码 LncRNA,源于双向蛋白编码基因的转录;(5)基因间 LncRNA,LncRNA 序列位于蛋白编码基因之间,但不与蛋白编码基因重叠[6-7]。根据 LncRNA 的作用方式,也可将 LncRNA 分为以下几类:(1) 信号 LncRNAs,接受细胞信号以及其他刺激,从而影响下游信号的表达;(2)引导 LncRNAs,将酶活性或调节蛋白直接导入基因组中的适当位置,从而引起基因的表达式的改变;(3)诱饵 LncRNAs,可作为分子库,限制调节因子的可用性并调节基因表达;(4)支架 LncRNAs,为调节因子和酶复合物提供了一个短暂的组装平台[8-9]。

研究发现,LncRNA 主要通过以下几个途径参与调控基因的表达:(1)转录水平上,LncRNAs 通过引导转录因子到目标基因的启动子区域以调节其转录,并且作为转录激活剂或抑制因子介导基因转录;(2)转录后水平,LncRNAs 调节负责生物功能的基因的表达通过调节 mRNA 的稳定性、翻译和降解[10];(3)通过对翻译水平的调控,LncRNA 可以通过辅助 mRNA 翻译或抑制翻译进行翻译调控;(4) LncRNA 对表观遗传水平的调控,包括 LncRNA 对 DNA 甲基化、组蛋白及微小 RNA(microRNA, miRNA)修饰的影响,以及 LncRNA 与染色体修饰复合物相互作用引起染色体重塑。有研究证据表明 LncRNA 的异常表达参与到神经系统性疾病的发生和发展过程中[11]。

2 LncRNA 与细胞自噬

2.1 细胞自噬

细胞自噬(autophagy)是一个将细胞质成分包裹在双膜囊泡中,运送到溶酶体进行降解的过程[12]。当机体受到各种环境压力(如营养剥夺和缺氧)、化学和物理损伤时,可通过自噬来维持细胞稳态[13-14]。自噬的整个过程包括如下几个连续的步骤[15]:首先,自噬起始于 unc-51 样激酶(unc-51-like kinase, ULK)复合物的诱导,该复合物主要由 ULK1/2、200 $\times10^3$ 质量的粘着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein with a 200$\times10^3$ mass, FIP200)、ATG101、ATG13 组成。其次,由磷脂酰肌醇 3-激酶空泡蛋白分选 34 (phosphatidylinositol 3-kinase vacuolar protein sorting 34, VPS34)和 VPS15、ATG14、Beclin-1 组成磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)复合物,PI3K 复合物的激活有助于囊泡成核,形成自噬体[16]。然后在 LC3-II - 磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)和 ATG12-ATG5-ATG16 复合物两个泛素化样蛋白系统的相互协作下进行囊泡延伸[17]。其中,ATG12-ATG5-ATG16 复合物表现出 E3 连接酶样活性,有助于 LC3 与 PE 结合反应的刺激和定位。ATG4 能促使 LC3 脱羟基生成 LC-I,LC-I 通过 E1 样酶 ATG7 和 E2 样酶 ATG3 催化两种连续泛素化样反应方式与 PE 结合形成

LC-II。LC-II 主要位于自噬体膜上,其表达的增加常作为自噬体形成的标志,因而通常将形成的 LC-II/LC-I 比值作为自噬体形成的标志[18]。自噬体成熟后与溶酶体小室融合形成自噬溶酶体,可将自噬体内变性的蛋白质和受损的细胞器降解。在降解过程中产生的氨基酸等小分子物质既可为细胞提供能量、营养,也可为细胞的新陈代谢提供原料。p62 蛋白可通过与 LC3 相互作用,并在自噬溶酶体系统中持续降解。当自噬不足时,p62 蛋白可在细胞中积累,进一步抑制自噬[19]。

2.2　LncRNAs 调控细胞自噬

细胞自噬可受多种因素调控,包括非编码 RNA(如 miRNA 和 LncRNA)转录因子。近年来研究表明,LncRNA 可通过对 miRNA 及相关靶基因进行调控,影响细胞自噬的进程[20]。我们可以根据其作用方式的不同,将 LncRNA 对自噬的调控方式分为:通过 LncRNA-miRNA 轴调控细胞自噬以及 LncRNA 通过其他途径靶向调控细胞自噬。

2.2.1　LncRNA-miRNA 轴与自噬

近年来研究发现,LncRNA 可通过 LncRNA-miRNA 轴调控细胞自噬。由于 miRNA 被认为是在转录后水平控制基因表达中起到关键作用,因而其作为 mRNA 基因表达或裂解的抑制因子而被广泛研究[21]。在细胞自噬的调控过程中,miRNA 可以与自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)和其他参与自噬调节的基因的 mRNA 靶向结合而形成自噬基因表达的关键介质[22]。有研究证实,miR-30a 的下调可通过促进 Beclin1/Atg6 的 mRNA 和蛋白质的表达从而促进 Beclin1 介导的细胞自噬[23-24]。也有研究表明,miR-126 通过靶向 3′-UTR 使 mTOR 基因沉默[25];增强 miR-101 可抑制 mTOR 的表达并促进自噬的进程[26]。

随着深入的研究,研究者通过 LncRNA 生物信息学技术,研究了 LncRNA 的分子作用方式及其分子机制,发现并证实 LncRNA 序列上可有 miRNA 识别元件(miRNA recognition elements, MREs)[27],提示 LncRNA 可通过 MREs 对 miRNA 进行直接转录调控。现阶段认为 LncRNA-miRNA 轴主要通过以下三种方式进行调控:作为竞争性内源性 RNA(competitive endogenous RNAs, ceRNAs)、与 miRNA 竞争 mRNA 的结合位点或者表达生成 miRNAs。(1)LncRNAs 与 mRNA 竞争 miRNA 的结合,充当 ceRNAs 作为 miRNA 诱饵或海绵,在转录后水平抑制靶基因[28]。有研究发现 LncRNA 肝细胞核因子 1 alpha 反义链 1(hepatocyte nuclear factor1alpha-antisense1, HNF1A-AS1)可充当 miR-30b-3p 的 ceRNA,通过抑制 miRNA-30b-3p 的表达,导致其靶基因 PIK3CD 的表达下调[29]。Xie 等[30]发现 LncRNAX 染色体失活特异转录物(long non-coding RNA X-inactive specific transcript, LncRNA XIST)可充当 miR-29b 的竞争性内源性 RNA,增加高迁移率族蛋白-1 的表达,从而使肝星状细胞活化和自噬增强;(2) LncRNA 与 miRNA 竞争与 mRNA 的结合发挥调控作用[31]。有研究证明,LncN-ras 功能 RNA(Lnc N-ras functional RNA, ncNRFR)可与类似 let-7 家族的 miRNA 结合,从而抑制了肿瘤抑制因子 let-7 的功能[32];(3) LncRNA 可以表达生成 miRNAs,从而对 mRNA 进行负调控[33]。有研究表明,LncRNA 肌肉特异性(muscle-specific, MD1)分别从一个内含子和一个外显子生成 miR-206 和 miR-133b,参与了肌肉的分化过程[34]。也有文献报道,LncRNA H19 外显子中包含 miR-675,可以通过调控 miR-675 抑制出生前胎盘的生长[35]。

2.2.2　LncRNA 调控细胞自噬的其他途径

除了通过 LncRNA-miRNA 轴调控外,也有研究发现 LncRNA 可以直接影响自噬相关基因的表达,发挥调控细胞自噬的作用。Gao 等[36]报道,LncRNA 母源表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3)通过提高 c-fos 表达和激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路来增加 LC3-II/LC3-I 和 Beclin 1 的表达,从而参与了吗啡引起的 HT22 细胞自噬。同样,Tong 等[37]在心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤模型中发现,过表达 LncRNA FOXD3 反义 RNA 1(FOXD3 antisense RNA 1, FOXD3-AS1)可上调 LC3 II、Beclin1 和 ATG5 的表达,同时下调 p62 的表达,激活自噬的表达。

3　LncRNAs 在自噬诱导的神经系统疾病中的作用

3.1　LncRNAs 在自噬诱导的脑卒中的作用

有关 LncRNA 在脑卒中疾病中的作用研究越来越多,已有研究发现在脑卒中的病理过程中,LncRNA 可通过 LncRNA-miRNA 轴调控细胞自噬而发挥作用。LncRNA 转移相关的肺腺癌转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)可直接与 miR-200c-3p 结合而下调

miR-200c-3p 的表达,并减少与 SIRT1 的 3'UTR 结合从而促进脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)的自噬[38]。同时,LncMALAT1 可作为 miR-26b 的竞争性内源性 RNA,激活 LncMALAT1 可下调 miR-26b 的表达并促进 miR-26b 靶标 ULK2 的表达,从而促进 OGD/R 下的 BMEC 自噬及增加细胞存活[39]。此外,也有研究发现 LncMALAT1 还可以作为 miR-30a 的分子海绵负调控 miR-30a 的表达,靶向升高 Beclin1 的水平参与脑卒中的发病[40]。

除 LncMALAT1 外,其他 LncRNA 也与相应的 miRNA 结合发挥调控细胞自噬作用。最近研究显示,敲除 LncRNA 钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 对侧链 1(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 opposite strand 1, KCNQ1OT1)可以显著促进 miR-200a 的表达,从而抑制下游 ATG7 的转录调节因子叉头盒 O3(forkhead box O3, FOXO3)的表达,减轻脑卒中的损伤[41]。此外,Luo 等[42]证实了,在缺血性卒中神经元中,LncMEG3 与 miR-378 特异性结合,上调 Grb2 的表达,进而抑制 Akt/mTOR 通路的激活,促进自噬的发生。

除 LncRNA-miRNA 轴外,LncRNA 也可通过直接调控自噬来影响脑卒中。研究发现[43] OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞模型,LncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 12(small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12)的上调可升高 LC3-II/I 比值和 Beclin-1 表达并降低 p62 的表达,从而诱导自噬激活[43]。进一步研究发现,沉默 LncRNASNHG12 还可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,来减少 I/R 处理的大鼠脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)的凋亡和自噬发生[44]。表明,LncRNASNHG12 可直接影响脑卒中的自噬信号通路的表达。

也有研究显示,LncRNAH19 在脑卒中疾病中发挥了重要的作用。曹雯等[45]发现在氧糖剥夺条件下的永生化人脑微血管内皮细胞系 hCMEC/D3 中,敲低 LncRNA H19 后抑制了 hCMEC/D3 细胞的增殖、迁移、成管能力,促进 hCMEC/D3s 细胞凋亡并激活细胞自噬,从而抑制脑卒中后血管新生。同时,也有学者在 I/R 处理的大鼠和 OGD/R 处理的 SH-SY5Y 细胞体内外模型上,过表达 LncRNAH19 后可促进 LC3-II 的表达,而给予 H19 siRNA 处理可抑制 OGD/R 诱导的自噬激活[46]。这些研究均揭示了,LncRNA 可靶向调控 miRNA 或者直接干扰自噬相关蛋白影响自噬的发生发展过程。

3.2 LncRNAs 在自噬诱导的帕金森病中的作用

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是由黑质致密部位区域中多巴胺能神经元的进行性退化引起的,与年龄相关的神经退行性疾病。研究发现,HOXD 反义生长相关长非编码 RNA(HOXD antisense growth-associated long non-coding RNA, HAGLROS)的表达在 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridine, MPP)诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型和小鼠 PD 模型中均上调,同时,HAGLROS 可负向调控 miR-100 的表达并升高 ATG10 的表达,促进自噬的发生,参与 PD 发生的病理过程[47]。也有研究发现在体内外的 PD 模型中,LncRNA 脑源性神经营养因子反义(brain-derived neurotrophic factor anti-sense, BDNF-AS)的表达上调和 miR-125b-5p 的表达下调。双荧光素酶报告基因验证了 BDNF-AS 与 miR-125b-5p 之间具有负相关性。敲除 BDNF-AS 通过上调 miR-125b-5p 的水平,从而抑制 PD 模型的自噬和凋亡[48]。另有研究发现, LncSNHG1 可与 miR-221/222 簇竞争性结合,从而间接上调了 p27/mTOR 的表达[49]。以上研究提示,在帕金森的病理发病机制过程中,多种 LncRNA 可通过 LncRNA-miRNA 轴调控自噬。

此外,LncRNA 还可以直接作用于自噬,影响 PD 疾病的发生发展过程。Yan 等[50]通过向小鼠腹腔注射 MPTP 建立 PD 模型,证实在 PD 小鼠中 LncRNANEAT1 通过抑制同源性磷酸酶-张力蛋白诱导的假定激酶 1(phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1, PINK1)蛋白降解来促进 PINK1 的表达、促进 LC3-II/ I 蛋白的表达水平,加重 PD 的发病过程。以上研究均表明, LncRNA 可通过作用于 miRNA 或者直接调控自噬的过程,是 PD 的潜在生物标志物以及可能的干预靶点。

3.3 LncRNAs 在自噬诱导的其他神经系统疾病中的作用

一些 LncRNA 也可通过 LncRNA-miRNA 轴调节自噬参与除脑卒中和 PD 外的其他神经系统性疾病的病理发生发展过程。Wu 等[51]报道, LncRNAMALAT1 的下调使得 miR-101 表达增多,激活 PI3K/Akt 信号通路,从而保护癫痫大鼠海马神经元免受自噬和凋亡的影响。此外,脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的神经系统性疾病,可引起一些破坏性症状,包括运动功能异常和自主神

经功能紊乱。研究发现,在 H_2O_2 引起 PC-12 细胞损伤处理复制的 SCI 的细胞模型中,INK4 基因座中的反义非编码 RNA(the antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)的表达水平增加,ANRIL 抑制了 miR-499a 的表达从而靶向促进细胞程序性细胞死亡因子(programmed cell death protein 4, PDCD4)的表达,进而抑制 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 通路并促进自噬,加重 SCI 的程度[52]。同样,在脊髓损伤模型大鼠脊髓组织和缺氧缺糖诱导的 SY-SH-5Y 细胞模型中,出现 LncRNA 结构家族成员 2 (tectonic family member 2, TCTN2)的表达下调和 microRNA-216B (miR-216B)的表达上调。过表达 TCTN2 可通过靶向 miR-216B-Beclin-1 通路增强自噬,从而善神经元凋亡,减轻脊髓损伤[53]。

多种 LncRNA 可通过直接调控自噬的过程影响神经系统的其他疾病。Wang 等[54]证实过表达的 LncRNA17 A 可促进 LC3-II 的表达进而促进自噬,诱导神经退变,并使 GABAB 信号失活。在 AD 动物模型中,LncRNANEAT1 可以与神经前体细胞表达发育性下调 4 样(Neural precursor cell expressed developmentally downregulated 4-like, NEDD4L)相互作用,促进 PINK1 的泛素化和降解,进而抑制依赖于 PINK1 的自噬并促进 AD 的发生[55]。此外研究者用相关动物模型研究并发现了多种直接调控自噬参与神经系统疾病相关的 LncRNA。如 Mai 等证实了 LncRNA Lethe 通过增加 LC3-II 并降低自噬蛋白 SQSTM1 表达促进皮层神经元自噬,并对脓毒症脑损伤(sepsis-induced brain injury, SIBI)小鼠发挥保护作用[56]。另有研究表明 LncRNA 浆细胞瘤变异易位 1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)激活细胞自噬,对糖尿病认知障碍患者海马神经元具有保护作用[57]。

4　总结与展望

越来越多的研究证明,LncRNA 能够在表观遗传水平、转录及转录后水平以及翻译水平影响基因的表达,广泛参与神经系统疾病的生理病理过程。最近的研究显示,LncRNA 可通过 LncRNA-miRNA 轴和直接作用于自噬过程两种途径在神经系统疾病发生发展中发挥着重要的作用,部分 LncRNA 可作为神经系统疾病的潜在生物标志物和干预靶点,为我们后续的研究提供了重要的方向。然而现阶段大部分新发现的 LncRNA 在神经系统疾病中的作用仍处于基础研究阶段,仍需要进一步的进行临床实验的验证。对 LncRNA 的深入研究可为探讨神经系统相关疾病的发病机制和发现潜在的治疗新靶点提供理论依据。

参考文献:

[1] Mattick JS. The state of Long non-coding RNA biology [J]. Noncoding RNA, 2018, 4(3): 17.

[2] Cuevas-Diaz Duran R, Wei H, Kim DH, et al. Invited Review: Long non-coding RNAs: important regulators in the development, function and disorders of the central nervous system [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2019, 45(6): 538-556.

[3] Frankel LB, Lubas M, Lund AH. Emerging connections between RNA and autophagy [J]. Autophagy, 2017, 13(1): 3-23.

[4] Barangi S, Hayes AW, Reiter R, et al. The therapeutic role of long non-coding RNAs in human diseases: A focus on the recent insights into autophagy [J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 22-29.

[5] Lyu Y, Bai L, Qin C. Long noncoding RNAs in neurodevelopment and Parkinson's disease [J]. Animal Model Exp Med, 2019, 2(4): 239-251.

[6] Bermudez M, Aguilar-Medina M, Lizarraga-Verdugo E, et al. LncRNAs as regulators of autophagy and drug resistance in colorectal cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1008.

[7] Jin KT, Lu ZB, Lv JQ, et al. The role of long non-coding RNAs in mediating chemoresistance by modulating autophagy in cancer [J]. RNA Biol, 2020, 17(12): 1727-1740.

[8] Yang L, Wang H, Shen Q, et al. Long non-coding RNAs involved in autophagy regulation [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3073.

[9] Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 360-373.

[10] Jung HJ, Kim HJ, Park KK. Potential roles of Long non-coding RNAs as therapeutic targets in renal fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2698.

[11] 贡时雨, 范慧敏, 张旭敏, 等. LncRNA 在心力衰竭预后判断和治疗中的潜力研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 102-105.

[12] 封秀梅, 许明敏, 黄辰, 等. 自噬抑制剂 3-MA 在神经系统疾病中的作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 129-134.

[13] Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(11): 931-937.

[14] Xing Y, Yang SD, Wang MM, et al. The beneficial roles of exercise training via autophagy in neurological diseases and possible mechanisms [J]. Life Sci, 2019, 221: 130-134.

[15] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 9-23.

[16] Doherty J, Baehrecke EH. Life, death and autophagy [J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(10): 1110-1117.

[17] Liang C. Negative regulation of autophagy [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(12): 1807-1815.

[18] 阚月一, 王娅杰, 李琦, 等. 肿瘤发展过程中自噬与凋亡的

相互作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 106-112.
[19] Kume S, Koya D. Autophagy: A novel therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(6): 451-460.
[20] 贡歌, 殷建, 杨翔, 等. 长链非编码 RNA 调节自噬在疾病治疗过程中的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(6), 827-831.
[21] López-Longarela B, Morrison EE, Tranter JD, et al. Direct detection of miR-122 in hepatotoxicity using dynamic chemical labeling overcomes stability and isomir challenges [J]. Anal Chem, 2020, 92(4): 3388-3395.
[22] Piccoli MT, Gupta SK, Thum T. Noncoding RNAs as regulators of cardiomyocyte proliferation and death [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 89: 59-67.
[23] Deng Y, Xu J, Zhang X, et al. Berberine attenuates autophagy in adipocytes by targeting BECN1 [J]. Autophagy, 2014, 10(10): 1776-1786.
[24] Wang P, Liang J, Li Y, et al. Down-regulation of miRNA-30a alleviates cerebral ischemic injury through enhancing beclin 1-mediated autophagy [J]. Neurochem Res, 2014, 39(7): 1279-1291.
[25] Wei L, Chen Z, Cheng N, et al. microRNA-126 inhibit viability of colorectal cancer cell by repressing mTOR induced apoptosis and autophagy [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 2459-2468.
[26] Sharma S, Chatterjee A, Kumar P, et al. Upregulation of miR-101 during influenza a virus infection abrogates viral life cycle by targeting mTOR pathway [J]. Viruses, 2020, 12(4): 444.
[27] Paraskevopoulou MD, Vlachos IS, Karagkouni D, et al. DIANA-LncBase v2: indexing microRNA targets on non-coding transcripts [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(1): D231-D238.
[28] Chen P, Zhang W, Chen Y, et al. Comprehensive analysis of aberrantly expressed long non-coding RNAs, microRNAs, and mRNAs associated with the competitive endogenous RNA network in cervical cancer [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 405-415.
[29] Liu HT, Ma RR, Lv BB, et al. LncRNA-HNF1A-AS1 functions as a competing endogenous RNA to activate PI3K/AKT signalling pathway by sponging miR-30b-3p in gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2020, 122(12): 1825-1836.
[30] Xie ZY, Wang FF, Xiao ZH, et al. Long noncoding RNA XIST enhances ethanol-induced hepatic stellate cells autophagy and activation via miR-29b/HMGB1 axis [J]. IUBMB Life, 2019, 71(12): 1962-1972.
[31] Song C, Zhang J, Qi H, et al. The global view of mRNA-related ceRNA cross-talks across cardiovascular diseases [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10185.
[32] Franklin JL, Rankin CR, Levy S, et al. Malignant transformation of colonic epithelial cells by a colon-derived long noncoding RNA [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 440(1): 99-104.
[33] López-Urrutia E, Bustamante Montes LP, Ladron de Guevara Cervantes D, et al. Crosstalk between Long non-coding RNAs, micro-RNAs and mRNAs: Deciphering molecular mechanisms of master regulators in cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 669.
[34] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. Cell, 2011, 147(2): 358-369.
[35] Keniry A, Oxley D, Monnier P, et al. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(7): 659-665.
[36] Gao S, Li E, Gao H. Long non-coding RNA MEG3 attends to morphine-mediated autophagy of HT22 cells through modulating ERK pathway [J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 536-542.
[37] Tong G, Wang Y, Xu C, et al. Long non-coding RNA FOXD3-AS1 aggravates ischemia/reperfusion injury of cardiomyocytes through promoting autophagy [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 5634-5644.
[38] Wang S, Han X, Mao Z, et al. MALAT1 lncRNA induces autophagy and protects brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation by binding to miR-200c-3p and upregulating SIRT1 expression [J]. Neuroscience, 2019, 397: 116-126.
[39] 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.
[40] Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-regulation of Lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-dependent autophagy by regulating Mir-30a in cerebral ischemic stroke [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 182-194.
[41] 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.
[42] 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]. J Biol Chem, 2020, 295(41): 14125-14139.
[43] 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.
[44] Li Y, Guo S, Liu W, et al. Silencing of SNHG12 enhanced the Effectiveness of MSCs in alleviating ischemia/reperfusion injuries via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 645.
[45] 曹雯. 非编码 RNA H19 的下调通过诱导自噬抑制缺血性脑卒中后血管新生 [D]. 石家庄: 河北医科大学,2018.
[46] 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.
[47] Peng T, Liu X, Wang J, et al. Long non-coding RNA HAGLROS regulates apoptosis and autophagy in Parkinson's disease via regulating miR-100/ATG10 axis and PI3K/Akt/mTOR pathway activation [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2764-2774.

(下转第 122 页)

aggregation assays [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1523: 101-111.

[31] Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(2): 705-720.

[32] Maeda S, Sahara N, Saito Y, et al. Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease [J]. Neurosci Res, 2006, 54(3): 197-201.

[33] Cárdenas-Aguayo Mdel C, Gómez-Virgilio L, Derosa S, et al. The role of tau oligomers in the onset of Alzheimer's disease neuropathology [J]. ACS Chem Neurosci, 2014, 5(12): 1178-1191.

[34] Nübling G, Levin J, Bader B, et al. Limited cleavage of tau with matrix-metalloproteinase MMP-9, but not MMP-3, enhances tau oligomer formation [J]. Exp Neurol, 2012, 237(2): 470-476.

[35] Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(1): 18-41.

[36] Skaper SD, Facci L, Zusso M, et al. Synaptic plasticity, dementia and Alzheimer disease [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(3): 220-233.

[37] Rai S, Kamat PK, Nath C, et al. A study on neuroinflammation and NMDA receptor function in STZ (ICV) induced memory impaired rats [J]. J Neuroimmunol, 2013, 254(1-2): 1-9.

[38] Gorkiewicz T, Szczuraszek K, Wyrembek P, et al. Matrix metalloproteinase-9 reversibly affects the time course of NMDA-induced currents in cultured rat hippocampal neurons [J]. Hippocampus, 2010, 20(10): 1105-1108.

[39] Stawarski M, Rutkowska-Wlodarczyk I, Zeug A, et al. Genetically encoded FRET-based biosensor for imaging MMP-9 activity [J]. Biomaterials, 2014, 35(5): 1402-1410.

[40] Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory [J]. J Neurosci, 2006, 26(7): 1923-1934.

[41] Sanz RL, Ferraro GB, Kacervosky J, et al. MT3-MMP promotes excitatory synapse formation by promoting Nogo-66 receptor ectodomain shedding [J]. J Neurosci, 2018, 38(3): 518-529.

[42] Meighan SE, Meighan PC, Choudhury P, et al. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity [J]. J Neurochem, 2006, 96(5): 1227-1241.

[收稿日期]2020-06-23

(上接第 116 页)

[48] Fan Y, Zhao X, Lu K, et al. LncRNA BDNF-AS promotes autophagy and apoptosis in MPTP-induced Parkinson's disease via ablating microRNA-125b-5p [J]. Brain Res Bull, 2020, 157: 119-127.

[49] Qian C, Ye Y, Mao H, et al. Downregulated lncRNA-SNHG1 enhances autophagy and prevents cell death through the miR-221/222 /p27/mTOR pathway in Parkinson's disease [J]. Exp Cell Res, 2019, 384(1): 111614.

[50] Yan W, Chen ZY, Chen JQ, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy in MPTP-induced Parkinson's disease through stabilizing PINK1 protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(4): 1019-1024.

[51] Wu Q and Yi X. Down-regulation of Long noncoding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy [J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(2): 234-245.

[52] Guo Z, Li L, Gao Y, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL aggravated hydrogen peroxide-disposed injury in PC-12 cells via inhibiting miR-499a/PDCD4 axis-mediated PI3K/Akt/mTOR/p70S6K pathway [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2624-2633.

[53] Ren X D, Wan C X, and Niu Y L. Overexpression of lncRNA TCTN2 protects neurons from apoptosis by enhancing cell autophagy in spinal cord injury [J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(7): 1223-1231.

[54] Wang X, Zhang M, Liu H. LncRNA17A regulates autophagy and apoptosis of SH-SY5Y cell line as an in vitro model for Alzheimer's disease [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(4): 609-621.

[55] Huang Z, Zhao J, Wang W, et al. Depletion of LncRNA NEAT1 rescues mitochondrial dysfunction through NEDD4L-Dependent PINK1 degradation in animal models of Alzheimer's disease [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 28.

[56] Mai C, Qiu L, Zeng Y, et al. LncRNA Lethe protects sepsis-induced brain injury via regulating autophagy of cortical neurons [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4858-4864.

[57] Li Z, Hao S, Yin H, et al. Autophagy ameliorates cognitive impairment through activation of PVT1 and apoptosis in diabetes mice [J]. Behav Brain Res, 2016, 305: 265-277.

[收稿日期]2020-07-24