

长链非编码 RNAGAS5 与缺血性脑卒中关系的研究进展

崔守烨 李峰

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)05-0581-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.018

随着中国人口结构的老齡化,因缺血性脑卒中(Cerebral ischemic stroke,CIS)死亡的患者正在逐年增加,一项新的研究报道表明在中国脑卒中病死率已经位于首位^[1],由于其较高发病率及致残率,CIS严重影响人类身体健康。CIS的脑损伤和神经功能障碍的病理生理过程是由一系列复杂的分子和细胞相互作用所导致的。RNA作为信号分子调节细胞内各种生化反应及生理活动,其中长链非编码RNA(Long non-coding RNA,LncRNA)在神经系统疾病方面最近受到广泛关注。通过基因高通量分析、相关疾病模型和临床样本检测,发现脑卒中后的大脑和血液中出现了异常表达的LncRNA,近期多项研究表明LncRNA在CIS神经血管损伤的病理生理中起着关键作用^[2-3]。由于目前CIS的治疗措施有限,探讨与CIS病理生理相关的LncRNA有助于寻找新的治疗靶点和生物标志物,使临床治疗选择更加多元化。

生长抑制特异转录子5(Growth-arrest specific transcript 5,GAS5)是近年来新发现的与CIS相关的LncRNA。GAS5位于染色体1q25位点,最初是通过筛选潜在的肿瘤抑制基因发现而命名,与乳腺癌、前列腺癌等多种癌症的发生发展密切相关^[4]。在心血管疾病方面发现GAS5可以通过不同的信号通路来参与动脉粥样硬化的形成及心肌缺氧损伤^[5-6],而动脉粥样硬化与缺氧导致的一系列病理生理变化同样与CIS的发生密切相关。最新研究发现GAS5在神经系统疾病中也发挥着一定的作用,Sun等^[7]人通过溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘模型,发现低表达的GAS5可以增加小胶质细胞M2极化来减缓实验性自身免疫性脑脊髓炎的进展以及促进髓鞘生成,预测GAS5可能是治疗脱髓鞘疾病的新靶点。鉴于GAS5可能成为CIS未来的治疗靶点,本研究就近年来GAS5与CIS的研究进展加以综述。

1 GAS5通过DNA甲基转移酶3B(DNA Methyltransferase 3B,DNMT3B)依赖的丝裂原激活蛋白激酶4(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4,MAP4K4)甲基化参与神经细胞凋亡

缺氧是早期CIS神经元死亡的主要原因,延缓甚至逆转缺氧对神经元的损害可以在很大程度上挽救缺氧的神经细胞,为后续溶栓或者血管介入治疗赢得时间。丝裂原激活蛋白激酶4(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4,MAP4K4)不仅在免疫、炎症、代谢及心血管疾病中发

挥重要作用,而且在神经退行性疾病中可以作为吡啶类药物的靶点^[8],但在CIS相关模型中却很少提及。Deng等^[9]人在实验中发现,在大脑中动脉闭塞(Middle cerebral artery occlusion,MCAO)模型中MCAO模型组相比于假手术组GAS5表达增加,而MAP4K4表达下调,并且发现过表达GAS5可以通过下调MAP4K4来加重小鼠脑梗死面积及神经功能缺损程度;在氧-糖剥夺(Oxygen-glucose deprivation,OGD)再复氧处理的原代皮层神经元体外模型中通过腺病毒介导过表达MAP4K4发现,MAP4K4的表达上调,使促凋亡的B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(Bcl2-Associated X protein,Bax)及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(Cysteine aspartate specific protease-3,Caspase-3)蛋白水平降低,抗凋亡的B淋巴细胞瘤-2(Bcell lymphoma-2,Bcl-2)和细胞周期蛋白D1表达水平升高,证明在体外MAP4K4过表达同样能抑制OGD导致的神经细胞凋亡;通过甲基化特异性聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction,PCR)发现OGD能够诱导MAP4K4甲基化,网络电子预测分析显示DNA甲基转移酶3B(DNA Methyltransferase 3B,DNMT3B)与GAS5同样存在相互作用,发现MAP4K4在过表达GAS5及DNMT3B中高度甲基化,而抑制DNMT3B则会减少MAP4K4的甲基化,结合之前实验结果,证明了GAS5可以通过募集DNMT3B诱导MAP4K4甲基化导致MAP4K4减少,从而促进神经细胞凋亡。

2 GAS5通过miR-26b-5p/Smad1轴参与CIS的炎症反应

微小RNA(Micro ribonucleic acid,miRNA)是一种由19~22个碱基组成的非编码小RNA,调控基因转录后的相应表达^[10]。微小RNA-26b-5p(Micro ribonucleic acid-26b-5p,miR-26b-5p)是一种在多类肿瘤中异常表达的抑癌基因,其在加重心肌肥厚、调节缺氧诱导的血管平滑肌细胞表型的转换等方面也发挥一定的作用^[11-12]。果蝇母系生长皮肤生长因子(Drosophila mothers against decapentaplegics,Smads)是转化生长因子- β (Transforming growth factor- β ,TGF- β)的下游分子,调控细胞增殖、生长、细胞分化及凋亡^[13],之前已发现Smads在缺氧诱导的脑损伤中发挥神经保护功能^[14]。Shangguan等^[15]人发现脑缺血/再灌注(Cerebral ischemia/reperfusion,CI/R)小鼠模型中GAS5表达上调而miR-26b-5p表达下调;相比较于对照组,在体外OGD模型中发现活性氧(Reactive oxygen species,ROS)与炎症相关因子肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)及白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β ,IL-1 β)

的表达水平明显增高,与此同时增加了细胞内网状内皮增生病毒致癌基因同源物 A(Reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RelA/p65)的磷酸化,而在 OGD 组敲除 GAS5 后则会减少 p65 的活性并逆转炎症反应,而 miR-26b-5p 模拟物则会抑制 p65 的磷酸化及 Caspase-3 的表达,蛋白质体外结合实验发现 GAS5 与 miR-26b-5p 的靶向关系,通过抑制 miR-26b-5p 逆转了 GAS5 敲除所诱导的抗凋亡作用,说明 CI/R 中 GAS5 是通过下调 miR-26b-5p 来介导炎症反应,从而导致神经细胞凋亡。通过 TargetScan 数据库表明果蝇母系生长皮肤生长因子 1(Drosophila mothers against decapentaplegic 1, Smad1)是 miR-26b-5p 的下游靶点,miR-26b-5p 的过表达抑制了 Smad1 的表达,通过流式细胞仪及免疫荧光进一步证明 Smad1 过表达逆转 miR-26b-5p 模拟物对 OGD 诱导的细胞凋亡和炎症的抑制作用,从而证明 GAS5 通过靶向 miR-26b-5p/Smad1 轴来调节 OGD 诱导的炎症反应及神经细胞凋亡。

3 GAS5 作为 miR-137 的内源性竞争 RNA 通过 Notch 同源物 1(Notch homolog 1, Notch1)信号通路参与 CIS

Notch 通路参与胚胎发育及正常细胞的众多生理过程,包括调节其生长、凋亡及分化,最近研究表明 Notch 信号通路跟心脏和大脑的缺氧/缺血再灌注损伤相关^[16-17],而 Notch1 作为其中一条分支,发现能够与 O-连接 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)相互作用而影响神经发生和神经发育^[18],推测 Notch1 可能也参与到 CIS 发生的病理机制。Chen 等^[19]通过生物信息学分析发现 GAS5 含有 1 个保守的微小 RNA-137(Micro ribonucleic acid-137, miR-137)靶位点,在 MCAO 及 OGD 模型组中 GAS5 水平平均升高而 miR-137 水平平均降低。在 OGD 中通过荧光素酶测定发现 miR-137 模拟物会降低野生型 GAS5 荧光素酶活性而对突变型 GAS5 无明显影响,但敲除 GAS5 会增加 OGD 中 miR-137 的表达,说明 GAS5 可能作为内源性竞争 RNA(Competing endogenous RNA, ceRNA)对 miR-137 的表达负调控;敲除 GAS5 可以降低神经细胞的凋亡,在敲除 GAS5 基础上上调及下调 miR-137 则会增加及降低神经细胞的凋亡率,进一步说明 GAS5 是通过调节 miR-137 的表达来诱导 OGD 中神经元的损伤。同时 GAS5 上调会降低 OGD 后神经元的活力,但敲除 Notch1 基因却能抵消这种影响,说明 GAS5 通过增强 Notch1 信号通路来降低 OGD 后神经元存活率。Zhao 等^[20]人也发现 GAS5 能够通过 Notch1 信号通路来调节神经细胞凋亡,但是却发现敲除 GAS5 后 Notch1 通路被激活,从而起到神经保护的作用。原因可能有两点,一是 2 组之间所用体外模型神经细胞组织来源不同,分别来自小鼠皮层及海马,组织差异造成结果不同;二则可能是两者对体外模型所选择的处理结果不同,前者采用 OGD 再复氧处理,后者则是脑梗死处理,这提示在临床同样存在相同问题,CIS 早期血管未开通阶段与血管开通后脑再灌注损伤所造成的神经细胞损伤及死亡可能存在不同的通路,甚至某些保护通路可能转变为损害通路,这些信号通路的变化也会影响不同阶段的临床治疗策略,所以今后需要运

用多种动物模型去验证上述猜想,完善该通路在 CIS 各个阶段的功能作用。

4 GAS5 通过调节 miR-455-5p/磷酸酶和张力蛋白同系物(Phosphatase and tensin homolog, PTEN)轴来促进 CIS 的氧化损伤

磷酸酶和张力蛋白同系物(Phosphatase and tensin homolog, PTEN)能够调节中枢神经系统轴突生长^[21],并且在中枢神经系统损伤后募集 PTEN 可以促进神经元的活性、再生及功能恢复^[22]。微小 RNA-455-5p(Micro ribonucleic acid-455-5p, miR-455-5p)可以通过靶向 FMS 样酪氨酸激酶 3(Fms-like tyrosine kinase, FLT3)来减轻脑缺血再灌注后的神经损伤^[23]。但二者跟 GAS5 的关系却仍不明确。Wu 等^[24]研究证明 GAS5 能够有效与 miR-455-5p 结合并抑制其作用,在 MCAO 小鼠模型中敲除 GAS5 后会上调 miR-455-5p 表达,下调 GAS5 或上调 miR-455-5p 后能减轻 MCAO 小鼠的氧化损伤,同时提升其内源性抗氧化作用,通过双荧光素共转染实验验证了 PTEN 是 miR-455-5p 的直接靶基因,提高 miR-455-5p 会降低 PTEN 的表达,从而减轻了细胞的氧化损伤,说明 GAS5 可以通过调节 miR-455-5p/PTEN 轴来促进 CIS 的氧化损伤。然而实验与主流研究结果存在差异,因为 PTEN 在其他实验中表现出对神经细胞的保护作用,而在本实验中却被有着神经保护作用的 miR-455-5p 抑制,既往也有研究发现 PTEN 对神经细胞有着截然相反的作用^[25-26]。有实验表明 PTEN 的缺失对神经元起到保护作用而对星形胶质细胞则起到损伤作用^[26],这提示可能需要设计逻辑更严谨的实验去验证大脑中不同神经细胞是否对同一分子或者同一通路会产生不同的反应。

5 GAS5 诱导小胶质细胞/巨噬细胞极化引起 CIS 的神经损伤

小胶质细胞是中枢神经系统的重要免疫细胞,已经发现其与神经变性疾病密切相关^[27],巨噬细胞作为中枢神经系统跟外周免疫系统联系的关键细胞,与小胶质细胞共同参与 CIS 后的免疫反应,而激活后的小胶质细胞/巨噬细胞发挥保护或者破坏作用则取决于他们的表型,M1 表型会加速细胞死亡而 M2 表型则会改善神经元活性和促进组织修复^[28]。有研究证明 GAS5 能通过 miR-455-5p/细胞信号传导抑制因子 3(Suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)通路来介导巨噬细胞的 M1 极化^[29],Zhang 等^[30]人发现无论是 MCAO 模型还是 OGD 模型,使用异甜菊醇钠化合物都可以破坏 GAS5,从而解除对微小 RNA-146a-5p(Micro ribonucleic acid-146a-5p, miR-146a-5p)的竞争性抑制,结果显示添加异甜菊醇钠化合物的实验组相比于对照组巨噬细胞甘露糖受体-1(Macrophage mannose receptor 1, MMR1/CD206)、TGF- β 、脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)(小胶质细胞 M2 型极化相关)及抗炎因子几丁质酶 3 样蛋白(Chitinase-3like protein, Ym1/2)、精氨酸酶 1(Arginase 1, Arg-1)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)

上调,表明减少 GAS5 增加小胶质细胞/巨噬细胞 M2 转化,从而减轻炎症反应,增加细胞活性。也从侧面说明 GAS5 会通过促进小胶质细胞/巨噬细胞极化引起炎症反应,从而造成 CIS 神经损伤。

6 展望与总结

已经有很多研究表明,LncRNA 可以通过多种途径参与大脑疾病尤其是 CIS 的病理生理过程中,并且 LncRNA 种类众多,包括人肺腺癌转移相关转录本 1(Metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1,MALAT1)^[31]、母系表达基因 3 (Materally expressed gene 3, MEG3)^[32] 及 H19^[33]等均发现与 CIS 存在密切关系,因此可以考虑将相关 LncRNA 作为 CIS 治疗的新靶点。GAS5 是一种已知的 RNA,其表达与动脉粥样硬化等心血管疾病的病理基础存在一定关系^[34],然而目前对 GAS5 在脑血管病的病理生理学的研究还不够深入,已发现关于与 CIS 有关的 GAS5 部分信号通路在不同模型中表达并不一致,需要进一步完善相关实验去探索其上下游靶基因及其相互作用,并且只有少数实验研究证明部分药物可以通过与 CIS 有关的 GAS5 信号通路来减轻缺血缺氧导致的神经细胞凋亡^[-30,35]。大部分现有研究主要集中在 GAS5 与其他 MicroRNA 通过内源性竞争来影响 CIS,而其他方面则很少。所以,从目前角度来看 GAS5 在 CIS 方面仍然存在很多的未知结果等待挖掘和发现。

综上所述,GAS5 可以通过凋亡、炎症、氧化应激及小胶质细胞极化等病理生理学途径来影响 CIS 神经元的活性,但仍不清楚 GAS5 是否存在其他信号通路影响脑卒中的发生发展,目前 CIS 的急性期治疗方法有限,而 GAS5 则有可能作为 CIS 的 1 个新的治疗靶点,故需要进一步深入探讨 GAS5 参与 CIS 的复杂机制及潜在的病理生理基础,从而能在早期为 CIS 患者提供更加多元化及个体化的治疗方案,尽可能减少患者的神经功能缺损症状,从而改善患者预后,提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet* (London, England), 2019, 394(1204): 1145-1158.
- [2] Zhang X, Hamblin MH, Yin KJ. Noncoding RNAs and stroke[J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(1): 22-26.
- [3] Chen R, Xu X, Huang L, et al. The regulatory role of long noncoding RNAs in different brain cell types involved in ischemic stroke[J]. *Front MolNeurosci*, 2019, 12: 61.
- [4] Yang X, Xie Z, Lei X, et al. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2587-2594.
- [5] Meng XD, Yao HH, Wang LM, et al. Knockdown of GAS5 inhibits atherosclerosis progression via reducing EZH2-Mediated ABCA1 transcription in ApoE^{-/-} mice[J]. *MolTher Nucleic Acids*, 2020, 19: 84-96.
- [6] Du J, Yang ST, Liu J, et al. Silence of LncRNA GAS5 protects cardiomyocytes H9c2 against hypoxic injury via sponging miR-142-5p[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(5): 397-405.
- [7] Sun D, Yu Z, Fang X, et al. LncRNA GAS5 inhibits microglial M2 polarization and exacerbates demyelination[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(10): 1801-1816.
- [8] Schröder P, Förster T, Kleine S, et al. Neuritogenicmilatirone-inspired 4-hydroxypyridones target the stress pathway kinase MAP4K4[J]. *AngewChemInt Ed Engl*, 2015, 54(42): 12398-12403.
- [9] Deng Y, Chen D, Gao F, et al. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-Dependent MAP4K4 methylation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(5): 950-966.
- [10] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. *J Allergy ClinImmunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [11] Li H, Xu JD, Fang XH, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1323-1334.
- [12] Ruan C, Lu J, Wang H, et al. miR-26b-5p regulates hypoxia-induced phenotypic switching of vascular smooth muscle cells via the TGF- β /Smad4 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4185-4190.
- [13] Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487.
- [14] Liu FF, Liu CY, Li XP, et al. Neuroprotective effects of SMADs in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(3): 438-444.
- [15] Shangguan Y, Han J, Su H. GAS5 knockdown ameliorates apoptosis and inflammatory response by modulating miR-26b-5p/Smad1 axis in cerebral ischaemia/reperfusion injury[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 379: 112370.
- [16] Baik SH, Fane M, Park JH, et al. Pin1 promotes neuronal death in stroke by stabilizing Notch intracellular domain[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(3): 504-516.
- [17] Xu H, Jin L, Chen Y, et al. Downregulation of microRNA-429 protects cardiomyocytes against hypoxia-induced apoptosis by increasing Notch1 expression[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(6): 1677-1685.
- [18] Chen J, Dong X, Cheng X, et al. Ogt controls neural stem/progenitor cell pool and adult neurogenesis through modulating Notch signaling[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(13): 108905.
- [19] Chen F, Zhang L, Wang E, et al. LncRNA GAS5 regulates ischemic stroke as a competing endogenous RNA for miR-137 to regulate the Notch1 signaling pathway[J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2018, 496(1): 184-190.
- [20] Zhao JH, Wang B, Wang XH, et al. Effect of lncRNA GAS5 on the apoptosis of neurons via the notch1 signaling pathway in rats with cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med PharmacolSci*, 2019, 23(22): 10083-10091.
- [21] Shen H, Wang J, Shen L, et al. Phosphatase and tensin homolog deletion enhances neurite outgrowth during neural stem cell differentiation[J]. *Neuropathology*, 2020, 40(3): 224-231.
- [22] Shabanzadeh AP, Donofrio PM, Magharious M, et al. Modifying PTEN recruitment promotes neuron survival, regeneration, and functional recovery after CNS injury[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 567.
- [23] Chen J, Zhu C, Jia W, et al. MiR-455-5p attenuates cerebral ischemic reperfusion injury by targeting FLT3[J]. *J CardiovascPharmacol*, 2020, 76(5): 627-634.
- [24] Wu R, Yun Q, Zhang J, et al. Long non-coding RNA GAS5 retards neural functional recovery in cerebral ischemic stroke

- through modulation of the microRNA-455-5p/PTEN axis[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 167: 80-88.
- [25] Miao SY, Miao SM, Cui RT, et al. SETD5-AS1 stimulates neuron death in stroke via promoting PTEN expression[J]. *Eur Rev Med PharmacolSci*, 2018, 22(18): 6035-6041.
- [26] Li W, Huang R, Chen Z, et al. PTEN degradation after ischemic stroke; a double-edged sword[J]. *Neuroscience*, 2014, 274: 153-161.
- [27] Madore C, Yin Z, Leibowitz J, et al. Microglia, lifestyle stress, and neurodegeneration[J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 222-240.
- [28] Xia CY, Zhang S, Gao Y, et al. Selective modulation of microglia polarization to M2 phenotype for stroke treatment[J]. *IntImmunopharmacol*, 2015, 25(2): 377-382.
- [29] Chi X, Ding B, Zhang L, et al. lncRNA GAS5 promotes M1 macrophage polarization via miR-455-5p/SOCS3 pathway in childhood pneumonia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (8): 13242-13251.
- [30] Zhang H, Lu M, Zhang X, et al. Isosteviol Sodium protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization via disruption of GAS5/miR-146a-5p sponge[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12221.
- [31] 孙妍,张卓伯.长链非编码 RNA MALAT1 与缺血性脑卒中的相关性研究新进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(4): 540-541 + 556.
- [32] Xiang Y, Zhang Y, Xia Y, et al. lncRNA MEG3 targeting miR-424-5p via MAPK signaling pathway mediates neuronal apoptosis in ischemic stroke[J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3156-3174.
- [33] 韦婉,李国忠.长链非编码 RNA H19 参与缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(1): 77-79.
- [34] Li Y, Geng Y, Zhou B, et al. Long Non-coding RNA GAS5 Worsens Coronary Atherosclerosis Through MicroRNA-194-3p/TXNIP Axis [J]. *MolNeurobiol*, 2021. Doi: 10. 1007/ s12035-021-02332-x.
- [35] Zhang L, Cai Q, Lin S, et al. Qingda granule exerts neuro-protective effects against ischemia/reperfusion-induced cerebral injury via lncRNA GAS5/miR-137 signaling pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1687-1698.

(2021-04-26 收稿)

(上接第 576 页)

- [9] Xiao MS, Ai Y, Wilusz JE. Biogenesis and functions of circular RNAs come into focus[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(3): 226-240.
- [10] Gasparini S, Licursi V, Presutti C, et al. The secret garden of neuronal circRNAs[J]. *Cells*, 2020, 9: undefined.
- [11] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 55-66.
- [12] You XT, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 603.
- [13] Westholm JO, Miura P, Olson S, et al. Genome-wide analysis of drosophila circular RNAs reveals their structural and sequence properties and age-dependent neural accumulation[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(5): 1966-1980.
- [14] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [15] Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 490-503.
- [16] Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 834-851.
- [17] Mahale A, Kumar R, Sarode LP, et al. Dapsone prolong delayed excitotoxic neuronal cell death by interacting with proapoptotic/survival signaling proteins[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(8): 104848.
- [18] Huang Q, Sun M, Li M, et al. Combination of NAD(+) and NADPH offers greater neuroprotection in ischemic stroke models by relieving metabolic stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 6063-6075.
- [19] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- [20] Lossi L, Castagna C, Merighi A. Neuronal cell death: an overview of its different forms in central and peripheral neurons [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1254: 1-18.
- [21] Yang W, Shen Y, Chen Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor prevents neuron loss via inhibiting ischemia-induced apoptosis[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1/2): 129-138.
- [22] Liu R, Yuan H, Yuan F, et al. Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(4): 331-337.
- [23] Bai Y, Zhang Y, Han B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate Endothelial-Mesenchymal transition associated with Blood-Brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(1): 32-50.
- [24] Mehta SL, Pandi G, Vemuganti R. Circular RNA expression profiles alter significantly in mouse brain after transient focal ischemia[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2541-2548.
- [25] Lin SP, Ye S, Long YM, et al. Circular RNA expression alterations are involved in OGD/R-induced neuron injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 52-56.
- [26] Song CL, Wang JP, Xue X, et al. Effect of circular ANRIL on the inflammatory response of vascular endothelial cells in a rat model of coronary atherosclerosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 1202-1212.
- [27] Ghosal S, Das S, Sen R, Basak P, Chakrabarti J. Circ2Traits; a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits. *Front Genet*, 2013, 4: 283.
- [28] Chen Y, Li C, Tan C, et al. Circular RNAs; a new frontier in the study of human diseases[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(6): 359-365.
- [29] Szabo L, Morey R, Palpant NJ, et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development[J]. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 126.
- [30] Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, et al. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12): 1302-1309.
- [31] Cui X, Niu W, Kong L, et al. hsa_circRNA_103636; potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in major depressive disorder[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(9): 943-952.

(2021-01-16 收稿)