

综述

长链非编码 RNA 在脊髓损伤中病理生理作用的研究进展

Advance in the study of pathophysiological effects of long non-coding RNAs on spinal cord injury

赵世新, 杨宁宁, 辛超飞, 王 朕, 刘 鸣, 潘军伟, 王 丹

(郑州大学第一附属医院骨一科 450052 郑州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.01.11

中图分类号: R322.81 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-01-0076-06

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的神经系统疾病,其特点为损伤部位神经元功能的永久丧失及胶质瘢痕形成,导致相应支配区域的感觉和运动功能障碍。SCI可能会引起一系列严重后果,例如感觉障碍和肢体瘫痪;另外,由于失去了神经的营养作用,骨质疏松和肌肉萎缩也是其常见的并发症^[1]。SCI不仅给患者及家庭带来沉重的生理和心理负担,而且给社会造成巨大的经济损失,故而其预防、治疗和康复已成为医学领域的重要问题。SCI的发病机制复杂,涉及原发性和继发性损伤两个阶段。在骨折、压迫等原发性损伤发生后,炎症反应、组织缺氧、神经元坏死和凋亡、局部微环境抑制等一系列继发性损伤进一步加重了脊髓损伤,导致严重的感觉和运动功能丧失。临床上,即使患者能得到及时的救治,但仍有相当一部分SCI患者终生忍受着瘫痪的折磨^[2]。因此,寻找能够有效治疗该疾病的新的分子靶标至关重要。

长链非编码RNA(long-non coding RNA, lncRNA)是一类超过200个核苷酸的非编码RNA转录本亚群,它通过与基因组DNA、miRNA、mRNA和蛋白质相互作用从而发挥生物学效应^[3]。越来越多的研究^[4-6]表明,lncRNA参与SCI发生后炎症反应、血管生成和神经元活性的调节。目前关于lncRNA在SCI病理生理作用中的研究尚处于起步阶段^[7]。笔者总结目前关于SCI中lncRNA的研究成果,并对lncRNAs作为SCI治疗靶点的潜在临床应用及未来研究方向进行讨论。

1 脊髓损伤中差异表达的 lncRNA 谱

为了研究SCI后lncRNA表达水平的变化及其在脊髓损伤中的作用,通过基因芯片或RNA测序(RNA-Seq)确定差异表达的lncRNA(differentially expression lncRNA, DE lncRNA),然后进行生物信息学分析以检测这些差异表达lncRNA的功能,应用qRT-PCR进行验证是研

究DE lncRNA的最常用方法^[8]。由于人类脊髓组织的获取涉及伦理问题,故而SCI研究中分析的样本均来自实验动物。

SCI的原发性损伤是指物理因素直接引起的神经组织的局灶性破坏,继发性损伤指的是在细胞水平上引起的一系列复杂的病理破坏,导致严重的神经功能丧失^[9]。继发性损伤过程通常分为三个连续阶段:即刻阶段、急性阶段和慢性阶段。即刻阶段是指SCI发生后最初1~2h内^[10]。Zhou等^[11]使用基因芯片分析SCI后即刻阶段大鼠脊髓中的lncRNA和mRNA水平,设置倍数变化>2为筛选阈值,共发现772个lncRNA(528个上调和244个下调)和992个mRNA表达量具有差异。此外,生信分析揭示^[12],差异表达的lncRNA-mRNA主要涉及以下几种信号转导通路:toll样受体信号通路、p53信号通路、MAPK信号通路和Jak-STAT信号通路。SCI急性阶段是指脊髓损伤后2~48h,被认为在继发性损伤的发展中起主要作用。Shi等^[12]应用基因芯片对急性期SCI大鼠受伤脊髓进行分析,共检测到3193个DE lncRNAs(1332个上调和1861个下调)和4308个DE mRNA。随后生信分析显示DE lncRNA主要涉及类固醇生物合成、白细胞跨内皮迁移、NOD样受体信号通路、Toll样受体信号通路和p53信号通路的调节。由于缺乏有效的治疗方案,大多数患者处于SCI的慢性阶段。Zhang等^[13]对慢性SCI大鼠的C5脊髓进行基因芯片分析发现,与对照组相比,慢性SCI组中1266个lncRNAs(738个上调和528个下调)和847个mRNAs的表达水平存在显著差异。KEGG通路分析显示^[14],这些差异表达的lncRNA主要参与类固醇的生物合成、鞘脂代谢、Toll样受体信号通路和NOD样受体信号通路的调节。

与基因芯片相比,RNA测序(RNA-Seq)具有更广的动态检测范围、更高的灵敏度和特异性等优点^[15]。Duran^[16]等通过检测大鼠SCI后1个月、3个月和6个月的mRNA和lncRNA的表达变化,研究慢性SCI中差异表达的lncRNA及其作用机制。该研究共检测到13847个mRNA和555个lncRNA差异表达,其中2055个DE mRNA在三个时间节点均差异表达。这些DE mRNA最主要涉及的

第一作者简介:男(1994-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0371)67967191 E-mail:807024986@qq.com
通讯作者:王丹 E-mail:773912@qq.com

生物学功能包括纤维化、免疫应答和炎症反应。其研究表明,在慢性损伤阶段,高水平的转录紊乱仍然存在,其中 DE lncRNA 主要涉及免疫和炎症反应以及神经胶质增生等过程。Liu 等^[17]指出,慢性期 SCI 治疗的主要障碍为胶质瘢痕的产生抑制了神经元轴突再生。这两项研究证实,SCI 慢性期 DE lncRNA 引起的胶质瘢痕产生和炎症反应是造成 SCI 预后不佳的重要原因。

上述研究表明 lncRNA 表达在 SCI 的所有阶段均显著失调,并强烈暗示 DE lncRNAs 在 SCI 的发病机制中具有重要的功能参与,有望成为 SCI 治疗靶标的研究基础(表 1)。

2 DE lncRNAs 的功能

新近研究表明,lncRNA 可以通过以下几种方式调节基因表达进而发挥生物学功能:(1) 将蛋白质分子募集到特定基因座上以顺式或反式方式调节基因表达;(2) 用作形成核或胞质复合物的支架,并与其他 RNA 配对以触发转录后调节。目前针对 SCI 中 DE lncRNA 的功能研究刚刚兴起。本文对目前 SCI 中已阐明作用机制的 DE lncRNA 进行详细统计(表 2)。

2.1 通过调节下游信号通路影响神经元存活状态

2.1.1 X 染色体失活特异转录物 (X-inactive-specific transcript, XIST) XIST 因其大量参与 X 染色体灭活故而成哺乳动物中首批发现的 lncRNA 之一。已有研究^[18]表明,XIST 在 SCI 脊髓挫伤大鼠的受伤脊髓中明显上调,进一步实验证实该 lncRNA 的敲除能明显抑制 SCI 大鼠神经元的凋亡,并改善大鼠后肢运动能力。而通过 RNA pull-

down 及 RNA 结合蛋白免疫沉淀 (RNA binding protein immunoprecipitation, RIP) 实验发现 XIST 的促凋亡作用是通过清除 miR-494 介导,从而导致 miR-494 的促凋亡靶基因 PTEN 的去阻遏。众所周知,抑癌基因 PTEN 可通过调节 PI3K/AKT 信号通路来促进细胞凋亡。Gu 等^[18]就 XIST/miR-494/PTEN 三者关系进行研究并发现外源性敲除 miR-494 可通过阻断 PTEN/PI3K/AKT 信号通路从而逆转 XIST 敲除对 SCI 大鼠的神经保护作用。该结果表明 XIST/miR-494/PTEN/AKT 信号轴在 SCI 神经细胞凋亡过程中发挥重要作用并有望作为 SCI 的治疗靶点。

2.1.2 INK4 基因座反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) ANRIL 已被证实广泛参与中枢神经系统中多种细胞凋亡的调节。Li 等^[19]对 ANRIL 在缺氧诱导的 SCI 大鼠模型中的功能进行研究发现 ANRIL 表达量在脊髓损伤处明显上调,而应用小干扰 RNA (siRNA) 敲除 ANRIL 后神经细胞凋亡数量较对照组明显增多。进一步研究表明 ANRIL 的这种神经保护效应是通过负调节 miR-125a 进而增强 MCL-1 的表达发挥作用。众所周知,MCL-1 是 Bcl-2 家族一员,通过调节 MAPK/ERK 通路在细胞凋亡和自噬过程中发挥关键作用。因此,ANRIL 通过调节 miR-125a/MCL-1/ERK 下游通路在 SCI 中扮演有利角色。

2.1.3 Sox2 重叠转录物 (Sox2ot) Sox2 定位于人染色体 3q26 上,在多种癌症发生发展过程中起着重要的调节作用^[20]。此外,敲除 Sox2ot 还能减轻糖尿病引起的视网膜神经节细胞损伤。鉴于以上 Sox2ot 对多种细胞的调节作用,Yin 等^[21]对 SCI 后上调的 Sox2ot 的作用机制进行研究。他

表 1 脊髓损伤中 lncRNA 的表达分析

	实验方法	样本来源	SCI 阶段	入选标准	上调的 lncRNA 数量	下调的 lncRNA 数量
Zhou ^[11]	基因芯片 qRT-PCR 生信分析	T10	即刻阶段	倍数变化>2; $P<0.05$	528	244
Shi ^[12]	基因芯片 qRT-PCR 生信分析	T10	急性阶段	倍数变化>2; $P<0.05$	1332	1861
Zhang ^[13]	基因芯片 qRT-PCR 生信分析	C5	慢性阶段	倍数变化>1.1; $P<0.05$	738	528
Duran ^[16]	RNA-sequencing	T9	慢性阶段	倍数变化>2; $P<0.05$	407	148

表 2 脊髓损伤中显著差异表达的 lncRNA 的功能作用

	LncRNAs	表达差异	功能作用	相关通路
Gu ^[18]	XIST	上调	促进神经元凋亡	miR-494/PTEN/AKT
Li ^[19]	ANRIL	上调	抑制神经元凋亡	miR-125a/MCL-1/ERK/MAPK
Yin ^[21]	Sox2ot	上调	促进神经元凋亡	miR-211/MCL-1 isoform2/AKT
Zhang ^[24]	BDNF-AS	上调	促进神经元凋亡	miR-130b-5p/PRDM5
Zhang ^[26]	DGCR5	下调	抑制神经元凋亡	PRDM5
Zhou ^[28]	MALAT1	上调	激活小胶质细胞,上调促炎因子	miR-199b/IKK β /NF- κ B
Jia ^[32]	TUG1	上调	激活小胶质细胞,上调促炎因子	TRIL/TLR4/NF- κ B
Yu ^[35]	TUSC7	下调	抑制小胶质细胞,减轻炎症反应	miR-449a/PPAR- γ
Wang ^[36]	SCIR1	下调	抑制星型胶质细胞增殖和迁移,减少胶质瘢痕形成	Wnt/Bmp
Jiang ^[39]	SNHG5	上调	激活小胶质细胞和星型胶质细胞	KLF4/eNOS

们证实 Sox2ot 在缺氧诱导的 SCI 大鼠模型中以竞争性内源 RNA (ceRNA) 途径吸收 miR-211 进而促进髓细胞白血病基因亚型 (myeloid cell leukemia-1 isoform 2, MCL-1 isoform 2) 的表达, 后者进一步激活细胞中 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路促进细胞凋亡。而人为敲除大鼠体内 Sox2ot 后脊髓损伤范围较对照组明显减小。因此 Sox2ot/miR-211/MCL-1 isoform 2/Akt 是调节 SCI 后神经元存活的一条关键通路。这些发现表明日后可以通过 Sox2ot 的下调来保护 SCI 后的神经元以最大程度的恢复神经功能。

2.1.4 脑源性神经营养因子-反义长链非编码 RNA (brain-derived neurotrophic factor-antisense long non-coding RNA, lncRNA BDNF-AS) PR 结构域蛋白 5 (PRDI-BF1 and RIZ domain protein 5, PRDM5) 是 kruppel 样锌指基因产物中的一员, 其在调节细胞分化、生长和凋亡等过程中发挥重要作用。近来研究表明 SCI 大鼠模型受损脊髓处神经元内 PRDM5 含量明显增加^[21]。与此同时, Zheng 等^[23]发现 lncRNA BDNF-AS 的敲除能有效保护胚胎神经干细胞来源的神经细胞免受神经毒性物质的影响, 但未对其具体机制做出进一步研究。Zhang 等^[24]以此为基础进行研究并证实脊髓挫伤 SCI 大鼠患处脊髓中 lncRNA BDNF-AS 和 PRDM5 的表达量显著上升, 而 miR-130b-5p 含量则明显减少。进一步实验表明过表达的 lncRNA BDNF-AS 通过减少 miR-130b-5p 的含量从而正调节促凋亡基因 PRDM5 的表达来诱导 SCI 后神经元的凋亡。这些发现提示 lncRNA BDNF-AS 在 SCI 发展过程中通过诱导神经细胞异常凋亡起着不利作用。

2.1.5 lncRNA-迪乔治临界区基因 5 (DiGeorge syndrome critical region gene 5, DGCR5) lncRNA DGCR5 近年来也被认为在神经系统疾病的发生发展过程中发挥重要的调节作用并被证实具有潜在的神经元保护作用^[25]。与上述 BDNF-AS 研究类似, Zhang 等^[26]报道 lncRNA DGCR5 也是通过调节下游通路的 PRDM5 含量从而发挥抗凋亡的作用。与 BDNF-AS 不同的是, lncRNA DGCR5 并非以 ceRNA 方式调节 miRNA 的含量来间接调节 PRDM5 的表达, 而是直接与 PRDM5 蛋白结合使其失活, 从而发挥神经保护作用。然而, 无论是脊髓挫伤 SCI 大鼠模型体内还是缺氧诱导的受损神经细胞中 lncRNA DGCR5 的含量均明显下调, 而人为过表达受损神经细胞中的 lncRNA DGCR5 后可明显减少细胞凋亡比例。这些结果阐明了 lncRNA DGCR5 与 PRDM5 蛋白的直接靶向关系, 为 SCI 的预防和治疗提供了新的靶点和理论基础。

2.2 调节小胶质细胞活性改变局部炎症反应

2.2.1 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) MALAT1 又名核富集转录本 2 (nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2), 已被证明在各种细胞活动中发挥重要调节作用^[27]。Zhou 等^[28]对 SCI 大鼠受损脊髓进行分析发现 MALAT1 表达量以及炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 均明显上

调, 与此同时, IKK β /NF- κ B 信号通路也明显活化。而体外实验表明, 小胶质细胞 (MGs) 活化水平与 MALAT1 表达量显著正相关, 外源性敲除 MALAT1 减弱了 MGs 的活化和 TNF- α 和 IL-1 β 的产生。随后 Zhou 等证实 MALAT1 可通过下调 miR-199b 进而激活下游 IKK β /NF- κ B 信号通路来活化 MGs 释放炎症因子。为进一步验证 MALAT1 体内治疗 SCI 的生物学效应, Zhou 等^[29]向缺血再灌注 SCI 小鼠鞘内注射含 si-MALAT1 的慢病毒载体, 发现患处脊髓活化型 MGs 及炎症因子明显减少。众所周知, MGs 作为中枢神经系统中的一种吞噬细胞, 在神经元的营养、保护和损伤恢复中发挥着重要作用。尽管 MGs 能够在 SCI 早期分解和吞噬受损神经元而保持局部微环境稳定, 但 MGs 的持续活化则会释放出多种细胞因子参与氧自由基和神经性毒物的形成, 并加重炎症反应, 从而诱发神经细胞的变性坏死^[30]。因此, 外源性敲除 MALAT1 可通过调节 miR-199b/IKK β /NF- κ B 轴来减少 MGs 的激活从而减轻炎症反应并改善局部微环境。

2.2.2 lncRNA-牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) Toll 样受体 4 (TLR4) 及其配体 TRIL 结合在 SCI 后的炎症反应中同样起着重要作用, 其能激活 MGs 并增加血脊髓屏障的通透性造成局部微环境的恶化^[31]。lncRNA TUG1 是一种在人类恶性肿瘤中经常上调的 lncRNA, 并被证明与 TLR4 信号通路激活密切相关^[32]。Jia 等^[32]对 SCI 大鼠挫伤脊髓组织进行分析发现 lncRNA TUG1 与 TRIL、TLR4 和炎症因子 IL-1 β 含量均较对照组明显升高, 但人为敲除细胞内 lncRNA TUG1 表达后上述炎症相关分子含量均明显下调。与 MALAT1 研究结果类似, 抑制 lncRNA TUG1 的表达减少了 TRIL 的含量进而造成 TLR4 下游的 NF- κ B 信号通路抑制, 减轻了 MGs 的活化以及炎症反应。因此, 下调 lncRNA TUG1 可通过减少 TRIL/TLR4/NF- κ B 的级联反应来减轻 SCI 后的炎症反应及炎症因子对血脊髓屏障造成的损害, 从而稳固局部微环境, 减少神经元凋亡。

2.2.3 lncRNA-肿瘤抑制候选基因 7 (tumor suppressor candidate 7, TUSC7) 过氧化物酶增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 是一类由配体激活的核转录因子, 其激活后可抑制炎症反应。生物信息分析表明, miR-449a 具有与 PPAR- γ 3'非转录区域 (3'UTR) 的结合位点并负调节后者的表达水平。有研究证实 miR-449a 的过表达可增加 SCI 大鼠患处局部炎症因子的释放并降低电针的神经保护效应^[33]。而现有研究证实 lncRNA TUSC7 在胶质细胞瘤中通过负调节靶向基因 miR-449 的含量来抑制胶质细胞的增殖^[34]。由于神经系统中小胶质细胞的激活可导致炎症因子的过量产生, 故而 Yu 等^[35]对 SCI 后 lncRNA TUSC7/miR-449/PPAR- γ 调节轴的作用机制进行研究。Yu 等发现无论是脊髓挫伤 SCI 大鼠体内亦或是 LPS 诱导的变性细胞内 lncRNA TUSC7 的表达量均降低, 而过表达 lncRNA

TUSC7 能明显抑制小胶质细胞活化和炎症因子 (TNF- α 和 IL-1 β) 的产生。随后证实 lncRNA TUSC7 的上述生物学效应是通过减少 miR-449a 的含量来促进 PPAR- γ 的表达从而抑制小胶质细胞活化和炎症因子的表达。因此,恢复局部受损脊髓处 lncRNATUSC7 的含量可能为 SCI 的治疗提供潜在靶点。

2.3 调节星形胶质细胞活性对局部胶质瘢痕形成的影响

2.3.1 脊髓损伤相关长链非编码 RNA 1(long non-coding spinal cord injury related 1, SCIR1)

SCIR1 由于其在脊髓损伤后表达显著下调而得名。Wang 等^[36]应用 siRNA 敲除 SCIR1 后发现培养的星形胶质细胞活化明显增加,这表明 SCI 后损伤部位 SCIR1 表达量的降低极有可能造成局部星形胶质细胞的活化以及胶质瘢痕的形成。随后他们检测到无论脊髓挫伤 SCI 大鼠体内还是体外培养细胞中骨形态发生蛋白 7(Bmp7)含量明显增加,而 Wnt3 含量则显著下调。既往研究^[37]表明 Bmp7 蛋白含量的增加和 Wnt3 含量的减少二者共同作用,可以活化胶质细胞形成瘢痕同时抑制神经元轴突的再生,对神经损伤后的功能恢复产生不利影响。因此,SCIR1 下调与 Wnt3/BMP7 差异表达之间的强相关性结合二者对星形胶质细胞活化状态的影响预示着 SCIR1 是 SCI 发展过程中的有利因子,其可通过调节 Wnt3/BMP7 的表达来减少胶质瘢痕的形成从而移除神经元轴突再生过程中的障碍。

2.3.2 lncRNA-核仁小 RNA 宿主基因 5 (small nucleolar

RNA host gene 5, SNHG5) Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor, KLF4)是一种在多种细胞生命过程中的具有多效调节功能的转录因子。而 lncRNA SNHG5 首次在 B 淋巴瘤细胞瘤中被发现,通过清除 miR-32 来调节 KLF4 的含量^[38]。Jiang 等^[39]通过对脊髓挫伤 SCI 大鼠进行研究发现受损脊髓处 lncRNA SNHG5、KLF4 和 eNOS 的含量较对照组均明显上调。有趣的是, lncRNA SNHG5 的水平与 GFAP(星形胶质细胞的特异性蛋白)和 Iba-1(小胶质细胞的特异性蛋白)的含量显著正相关,表明 lncRNA SNHG5 可有效激活星形胶质细胞和小胶质细胞。随后 Jiang 证实 lncRNA SNHG5 可通过 miR-32 正调节 KLF4/eNOS 的含量来激活两种胶质细胞,继而 Jiang 对 lncRNA SNHG5 的体内生物学效应进行研究,发现 SCI 大鼠鞘内注射过表达 lncRNA SNHG5 的慢病毒载体后两种胶质细胞活化明显增加,但大鼠后肢活动能力较对照组明显下降;而采用小干扰 RNA(siRNA)敲除 lncRNA SNHG5 表达后的生物学效应与上述恰恰相反。上述结果表明 lncRNA SNHG5 在 SCI 后的炎症反应和瘢痕形成过程中发挥着重要作用。

3 总结与展望

SCI 作为一种致命的损伤往往导致患者神经功能障碍。如上所述,研究表明众多 lncRNA 在 SCI 发生后的所有时期显著失调并对神经元,小胶质细胞以及星形胶质细胞的生命活动发挥重要调节作用(图 1)。因此,未来可以通

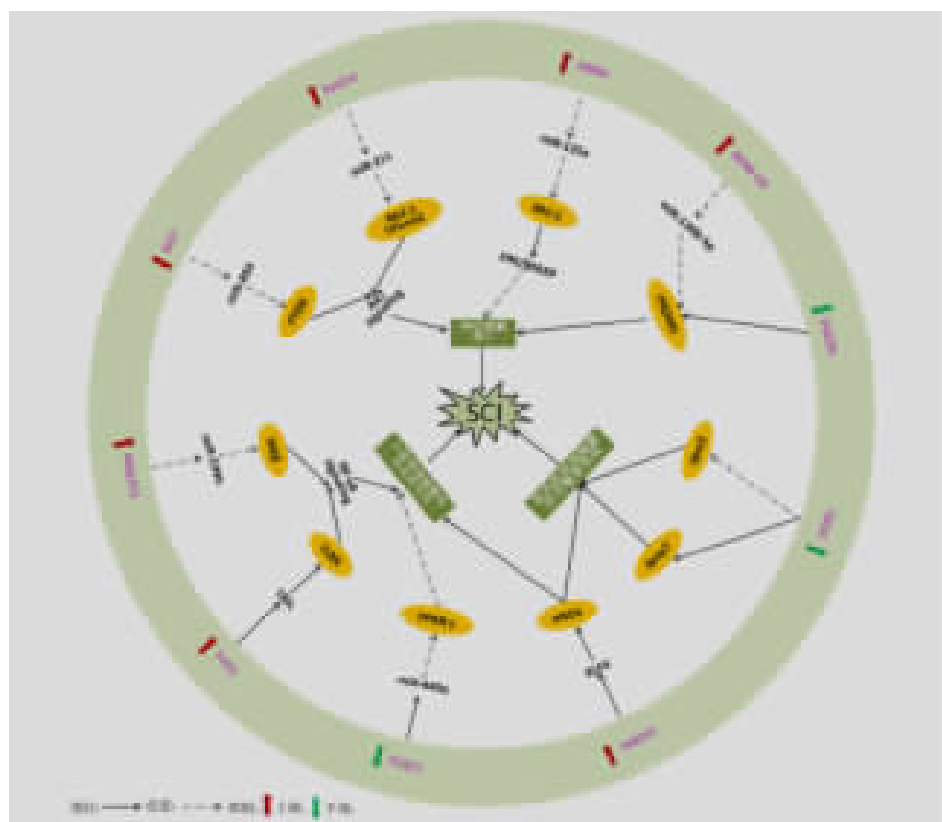


图1 脊髓损伤中差异表达 lncRNAs 的作用机制

过靶向调节这些失调的 lncRNA 来实现对 SCI 的治疗,如使用由纳米颗粒/脂质包封递送扰乱特定 lncRNA 的小分子抑制剂或特异性 siRNA^[40,41]。然而,目前关于 lncRNA 在 SCI 中的研究远远不够,仍存在许多障碍掣肘其向临床转化。比如大多数关于 lncRNA 的研究都是基于大鼠模型,故而有必要对非人灵长类动物进行试验以确保 lncRNA 治疗 SCI 的安全性和有效性;另外 lncRNA 的治疗应用需要合适的递送系统,如何选择合适的载体以确保高效性和特异性的递送是未来的研究方向;此外还缺乏对 SCI 中 lncRNA 的系统鉴定和验证,故而需要更多的研究工作以最大化 lncRNA 在 SCI 治疗中的临床潜力。

过去十年中,miRNA 的研究方兴未艾,lncRNA 在各种疾病中的研究已悄然兴起。与靶向多种 mRNA 的 miRNA 相比,lncRNA 具有更高的组织与细胞特异性,这表明它们更有潜力作为各种疾病的特异性治疗靶标。然而,lncRNA 的临床应用研究尚处于初步阶段,故而仍需大量研究工作进一步阐明 SCI 中 DElncRNAs 的上、下游作用机制及其相应的临床意义,并且在真正用于临床治疗之前仍需大量的动物研究以及随后的临床试验来验证 lncRNA 治疗 SCI 的安全性和有效性。

4 参考文献

1. Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ, et al. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1241-1256.
2. Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(8): 628-643.
3. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
4. Dong X, Chen K, Cuevas-Diaz Duran R, et al. Comprehensive identification of long non-coding RNAs in purified cell types from the brain reveals functional lncRNA in OPC fate determination[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(12): e1005669.
5. Bi Y, Zhu Y, Zhang M, et al. Effect of shikonin on spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (2): 481-491.
6. Chandran R, Mehta SL, Vemuganti R. Non-coding RNAs and neuroprotection after acute CNS injuries [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 12-22. doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.015.
7. Li J, Li Z, Zheng W, et al. lncRNA-ATB: an indispensable cancer-related long noncoding RNA[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50 (6): doi: 10.1111/cpr.12381.
8. Tong J, Zhao W, Lv H, et al. Transcriptomic profiling in human decidua of severe preeclampsia detected by RNA sequencing[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 607-615.
9. Tardivo V, Crobeddu E, Pilloni G, et al. Say "no" to spinal cord injury: is nitric oxide an option for therapeutic strategies?[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(2): 81-90.
10. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, et al. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon[J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(5): E2.
11. Zhou H, Shi Z, Kang Y, et al. Investigation of candidate long noncoding RNAs and messenger RNAs in the immediate phase of spinal cord injury based on gene expression profiles[J]. *Gene*, 2018, 661: 119-125.
12. Shi Z, Ning G, Zhang B, et al. Signatures of altered long noncoding RNAs and messenger RNAs expression in the early acute phase of spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8918-8927.
13. Zhang L, Yang L, Li W, et al. A potential competitive endogenous RNA pathway involved in chronic spinal cord injury[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8022-8032.
14. Chen P, Cescon M, Zuccolotto G, et al. Collagen VI regulates peripheral nerve regeneration by modulating macrophage recruitment and polarization[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129 (1): 97-113.
15. Dong X, You Y, Wu JQ. Building an RNA sequencing transcriptome of the central nervous system [J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(6): 579-592.
16. Duran RC, Yan H, Zheng Y, et al. The systematic analysis of coding and long non-coding RNAs in the sub-chronic and chronic stages of spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41008.
17. Liu H, Angert M, Nishihara T, et al. Spinal glia division contributes to conditioning lesion-induced axon regeneration into the injured spinal cord: potential role of cyclic AMP-induced tissue inhibitor of metalloproteinase-1 [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(6): 500-511.
18. Gu S, Xie R, Liu X, et al. Long coding RNA XIST contributes to neuronal apoptosis through the downregulation of AKT phosphorylation and is negatively regulated by mir-494 in rat spinal cord injury [J]. *Int J MolSci*, 2017, 18 (4): E732.
19. Li R, Yin F, Guo YY, et al. Knockdown of ANRIL aggravates H2O2-induced injury in PC-12 cells by targeting microRNA-125a[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 952-961.
20. Askarian-Amiri ME, Seyfoddin V, Smart CE, et al. Emerging role of long non-coding RNA SOX2OT in SOX2 regulation in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102140.
21. Yin D, Zheng X, Zhuang J, et al. Downregulation of long noncoding RNA Sox2ot protects PC-12 cells from hydrogen peroxide-induced injury in spinal cord injury via regulating the miR-211-myeloid cell leukemia-1 isoform2 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9675-9684.
22. Liu J, Wu W, Hao J, et al. PRDM5 Expression and essential role after acute spinal cord injury in adult rat[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(12): 3333-3343.
23. Zheng X, Lin C, Li Y, et al. Long noncoding RNA

- BDNF-AS regulates ketamine-induced neurotoxicity in neural stem cell derived neurons [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 722-728.
24. Zhang H, Li D, Zhang Y, et al. Knockdown of lncRNA BDNF-AS suppresses neuronal cell apoptosis via downregulating miR-130b-5p target gene PRDM5 in acute spinal cord injury[J]. *RNA Biol*, 2018, 15(8): 1071-1080.
25. Guida N, Laudati G, Serani A, et al. The neurotoxicant PCB-95 by increasing the neuronal transcriptional repressor REST down-regulates caspase-8 and increases Ripk1, Ripk3 and MLKL expression determining necroptotic neuronal death [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 142: 229-241.
26. Zhang H, Wang W, Li N, et al. LncRNA DGCR5 suppresses neuronal apoptosis to improve acute spinal cord injury through targeting PRDM5 [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17 (16): 1992-2000.
27. Liu J, Peng WX, Mo YY, et al. MALAT1-mediated tumorigenesis[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2017, 22: 66-80.
28. Zhou HJ, Wang LQ, Wang DB, et al. Long non-coding RNA MALAT1 contributes to inflammatory response of microglia following spinal cord injury via modulating miR-199b/IKK β /NF- κ B signaling pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(1): C52-C61.
29. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(20): 1787-1795.
30. David S, Greenhalgh AD, Kroner A. Macrophage and microglial plasticity in the injured spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2015, 307: 311-318.
31. Li XQ, Wang J, Fang B, et al. Intrathecal antagonism of microglial TLR4 reduces inflammatory damage to blood-spinal cord barrier following ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Mol Brain*, 2014, 7: 28.
32. Jia H, Ma H, Li Z, et al. Downregulation of LncRNA TUG1 inhibited TLR4 signaling pathway-mediated inflammatory damage after spinal cord ischemia reperfusion in rats via suppressing TRIL expression [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(3): 268-282.
33. Zhu Y, Wu Y, Zhang R, et al. Electro-acupuncture promotes the proliferation of neural stem cells and the survival of neurons by downregulating miR-449a in rat with spinal cord injury[J]. *EXCLI J*, 2017, 16: 363-374.
34. Shang C, Guo Y, Hong Y, et al. Long non-coding RNA TUSC7, a target of miR-23b, plays tumor-suppressing roles in human gliomas[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 235.
35. Yu Y, Zhu M, Zhao Y, et al. Overexpression of TUSC7 inhibits the inflammation caused by microglia activation via regulating miR-449a/PPAR- γ [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 1020-1026.
36. Wang J, Hu B, Cao F, et al. Down regulation of lncSCIR1 after spinal cord contusion injury in rat[J]. *Brain Res*, 2015, 1624: 314-320.
37. Matsuura I, Taniguchi J, Hata K, et al. BMP inhibition enhances axonal growth and functional recovery after spinal cord injury[J]. *J Neurochem*, 2008, 105(4): 1471-1479.
38. Zhao L, Han T, Li Y, et al. The lncRNA SNHG5/miR-32 axis regulates gastric cancer cell proliferation and migration by targeting KLF4[J]. *FASEB J*, 2017, 31(3): 893-903.
39. Jiang ZS, Zhang JR. LncRNA SNHG5 enhances astrocytes and microglia viability via upregulating KLF4 in spinal cord injury[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A): 66-72.
40. Li Z, Li X, Chen X, et al. Emerging roles of long non-coding RNAs in neuropathic pain[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12528.
41. Chen WK, Yu XH, Yang W, et al. LncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(1): doi: 10.1111/cpr.12313.

(收稿日期:2019-04-10 修回日期:2019-09-10)

(本文编辑 姜雅浩)