

# 非编码 RNA 与缺血性脑卒中后血管新生的研究进展

黄丽丹,陶华,陈润森,许向明 综述 钟望涛,崔理立 审校

广东医科大学附属医院神经内科,广东 湛江 524000

**【摘要】** 目前,治疗缺血性脑卒中最有效的方法是静脉溶栓,但是也仅有不超过 1/3 的患者通过血管再通,病情得到改善。鉴于多数患者预后不良,临床迫切需要更有效的治疗手段。非编码 RNA (ncRNA),包括 microRNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)和环状 RNA (circRNA),作为非蛋白编码分子,通过多种机制调控基因表达,在缺血性卒中后的病理损伤和恢复过程中起着关键作用。本文系统综述 ncRNAs 在缺血性脑卒中后血管新生中的作用,以及临床转化的前景与所面临的挑战。

**【关键词】** 缺血性脑卒中;血管新生;微小 RNA;长链非编码 RNA;环状 RNA

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)07-0914-05

**Research progress of non-coding RNAs in angiogenesis following ischemic stroke.** HUANG Li-dan, TAO Hua, CHEN Run-sen, XU Xiang-ming, ZHONG Wang-tao, CUI Li-li. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** Intravenous thrombolysis is currently the most effective therapy for acute ischemic stroke. However, only no more than one third of the patients benefit from recanalization. Therefore, more efficient treatment approaches are urgently needed because of poor prognosis. Non-coding RNAs (ncRNAs), including microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs) and circular RNAs (circRNAs), as untranslated molecules, regulate the expression of protein-coding genes by multiple mechanisms and play key roles in the pathophysiology and recovery of cerebral ischemia. This article systematically summarizes the role of ncRNAs in angiogenesis following ischemic stroke, as well as the prospects and challenges of clinical transformation.

**【Key words】** Ischemic stroke; Angiogenesis; MicroRNA; LncRNA; CircRNA

目前,治疗缺血性脑卒中最有效的方法是静脉溶栓,但是也仅有不超过 1/3 的患者通过血管再通,病情得到改善。鉴于多数患者预后不良,临床迫切需要更有效的治疗手段。已有研究表明,当大脑的供血动脉严重狭窄或闭塞时,血流通过新生血管侧支循环的方式,改善受损脑组织中的缺血缺氧状态,有助于神经功能的恢复<sup>[1]</sup>。也有研究证明脑缺血部位毛细血管密度较高的患者预后较好,死亡率亦较低<sup>[2]</sup>。因此,改善缺血区域的血管新生能力被认为是缺血性脑卒中的有效治疗方法之一<sup>[3]</sup>。

## 1 非编码 RNA 在血管新生调控中的特殊性

已有研究发现,许多血管生成因子和信号传导途径参与调节血管生长和形态发生<sup>[4]</sup>,例如血管内皮生长因子(VEGF),是促血管生成的关键调控分子。在庞大的人类基因组中,编码蛋白质的 DNA 片段所占比例不超过 2%,其余约 98% 的 DNA 序列无蛋白质编码功能。后者的转录产物被称为非编码 RNA (ncRNAs),这提示 ncRNAs 在血管生成过程中,可能较蛋白编码分子发挥更为广泛的调控作用。

事实上,ncRNAs 可根据长度划分为两类:小 ncRNAs (<200 bp, 包括 piRNA、siRNA 和 miRNA、

snoRNA 等)和长 ncRNA (lncRNA, >200 bp)<sup>[5]</sup>。近年来,大量研究证实 ncRNAs 在血管生成过程中的功能<sup>[6-8]</sup>,并且参与缺血性脑卒中后的病理恢复过程<sup>[9-10]</sup>,这提示它们可能是值得关注的潜在调控分子。

## 2 非编码 RNA 在脑梗死后血管新生中的研究

2.1 miRNA 与脑梗死后的血管新生 微小 RNA (miRNA)是一类保守的非编码小 RNA,通过靶向结合 mRNA 的 3'-非翻译区(3'UTR),在转录后水平调控靶基因的表达。作为转录后基因沉默的重要介导,miRNA 在缺血性中风的病理过程中起着重要作用。JIN 等<sup>[11]</sup>通过检测急性脑梗死患者和健康对照者血浆中 5 种血管生成相关 miRNA (miR-126、miR-130a、miR-222、miR-218 和 miR-185)的表达水平,发现 miR-126 和 miR-130a 的表达水平与 AIS 患者的疾病风险、严重程度和炎症细胞因子的表达水平相关。

2.1.1 miR-126 和 miR-210 有学者认为,miR-126 是内皮细胞中最丰富的 miRNA,在血管生成中起着至关重要的作用<sup>[12]</sup>。PAN 等<sup>[13]</sup>观察到 miR-126 过表达通过激活 PI3K/AKT/eNOS 途径增加内皮祖细胞(EPC)的 NO 产生,促进 EPC 的增殖、迁移和管形成能力;转染 miR-126 的 EPC 显著减少 MCAO 小鼠的梗

死体积和神经功能缺损评分,并可见脑微血管密度增加、脑血流量的改善和血管生成现象。也有研究发现,miRNA-126-3p和miRNA-126-5p的过表达通过下调PTPN9和激活AKT/ERK信号通路,促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖、迁移和管形成,改善缺血性小鼠脑梗死体积,促进脑缺血后血管重塑,并进一步改善神经行为恢复<sup>[14]</sup>。相反地,在体外和动物模型中,miRNA-126受EGFL7干扰后,可导致PI3K/AKT信号通路下调,并抑制HUVEC的管形成<sup>[15]</sup>。据报道,缺氧诱导的miR-210是缺氧反应中血管生成和内皮细胞存活的关键调节剂,因其在低氧诱导条件下均一致表达上调而被认为是低氧标志性miRNA。miR-210过表达可通过调控其靶蛋白BDNF的表达水平,促进缺血性小鼠脑的血管生成和神经发生,进而改善长期神经行为结果<sup>[12]</sup>。有研究以环肽偶联外泌体(RGD-exo)作为递送系统,将miR-210递送至MCAO小鼠脑部,缺血区域VEGF表达增加,诱导局灶性血管生成,从而提高MCAO小鼠存活率<sup>[16]</sup>。

**2.1.2 miR-26a、miR-195和miR-150** 如前所述,VEGF是促血管生成的关键调控分子,miRNA通过直接或间接作用于VEGF及其相关信号通路,调控血管生成的过程<sup>[7]</sup>。有研究发现miR-26a通过激活AKT和ERK1/2途径上调HIF-1 $\alpha$ 的表达,从而介导VEGF的转录活性,促进脑微血管内皮细胞(BMECs)中细胞增殖和血管生成<sup>[17]</sup>。与此相反,miR-195通过下调其靶基因VEGFA的表达水平,从而抑制内皮细胞侵袭能力和管形成<sup>[18]</sup>。相似地,miR-150过表达特异性地抑制VEGF的表达,从而降低MCAO大鼠梗死区周围脑组织的血管密度,抑制BMVECs的血管生成、增殖和迁移<sup>[19]</sup>。

**2.1.3 miR-140-5p和miR-377** 鉴于部分miRNA对血管生成具有抑制作用,有多个研究证实可通过敲低或抑制靶miRNA,以促进血管生成的基因表达和增加脑微血管形成。SUN等<sup>[20]</sup>研究表明,抑制miR-140-5p可以增加其靶基因VEGFA的表达,从而增强HUVECs的增殖、侵袭、管形成。另有研究报道,抑制miR-377可调节EGR2的抗炎作用和VEGF的血管生成作用,促进了BMECs细胞增殖、迁移和毛细血管形成,并通过抑制MCAO大鼠的脑炎症和促进血管生成来减轻缺血性脑损伤<sup>[21]</sup>。

**2.1.4 miR-124、miR-137和miR-191等** 除了VEGF,miRNA亦可通过其他血管生成因子及信号通路,调控血管新生过程。DOEPPNER等<sup>[22]</sup>证明锂通过增加miR-124表达,降低RE1沉默转录因子丰度,从而促进缺血后神经重塑和血管生成,进而改善脑卒中小鼠神经功能缺损及长期预后。也有研究表明,miR-137在MCAO小鼠中通过Notch信号通路靶向调

控NR4A2,增加内皮祖细胞增殖和血管生成<sup>[23]</sup>,而miR-191则直接调节血管内皮锌指1(VEZF1),导致VEZF1下游的各种血管生成因子发生变化,进而抑制缺血性脑损伤后血管生成<sup>[24]</sup>。此外,下调miRNA-27b通过诱导AMPK的活化,增加了BMEC管形成和迁移,增强MCAO小鼠脑缺血边界区血管生成,进而促进缺血性中风后的恢复<sup>[25]</sup>,而miR-493则通过直接靶向MIF抑制RBMEC的管形成和迁移,当其表达水平被下调后,缺血脑组织的毛细血管密度增加,梗塞体积减少并可见MCAO大鼠的神经功能缺损得到明显改善<sup>[26]</sup>。

**2.2 lncRNA与脑梗死后的血管新生** LncRNA被定义为超过200个核苷酸,没有编码蛋白质功能的RNA,曾被认为是基因组转录的噪音。然而,越来越多的研究提示,lncRNA是血管生成过程中关键的调节因子,参与缺血性脑卒中后的血管生成过程<sup>[27-28]</sup>。

**2.2.1 Meg3** Meg3广泛表达于脑和内皮细胞。Meg3失活可促进血管生成的基因表达和增加脑微血管形成。研究报道,lncRNA Meg3在体内和体外均负调节Notch信号通路,减少缺血性脑组织的血管生成。Meg3的沉默增加了内皮细胞迁移、增殖和管形成<sup>[27]</sup>。SHEN等<sup>[29]</sup>证明敲除Meg3促使血管生成相关基因Vegfa和Vegfr2上调,增强内皮细胞迁移和管形成,增加缺血脑的毛细血管密度,也可通过调节p53/NOX4轴增强促HIF-1 $\alpha$ 和VEGF表达,促进脑梗死后的血管生成,减少由OGD/R诱导的RBMECs凋亡<sup>[30]</sup>。

**2.2.2 MALAT1** MALAT1也称为核富含丰富的转录本2(NEAT2),是高度保守的lncRNA。在脑缺血后脑微血管内皮细胞中,Malat1是上调程度最高的lncRNA之一,其参与保护BMECs<sup>[31]</sup>。有报道认为Malat1在体外和体内均与Bim和E-选择素结合,在脑微血管系统中发挥抗凋亡和抗炎作用,以减少缺血性脑损伤<sup>[9]</sup>。REN等<sup>[32]</sup>进一步发现,Malat1通过靶向miR-145直接上调VEGF-A和ANGPT2,促进脑微血管内皮细胞血管生成,减少由OGD诱导的BMECs凋亡。此外,通过慢病毒载体转染,可见shMALAT1降低了15-脂氧合酶1(15-LOX1)、VEGF的表达以及信号传导和转录激活因子3(pSTAT3)的磷酸化,揭示了MALAT1可能通过15-LOX1/STAT3信号通路调节血管生成<sup>[33]</sup>。

**2.2.3 SNHG12** SNHG12是一种新型的lncRNA,在OGD处理后的BMEC和MCAO小鼠脑中表达均显著增加。在OGD/R条件下,SNHG12作为miR-150的竞争性内源RNA,抑制促炎细胞因子的表达,并促进促血管生成因子VEGFA和FGFb的表达,从而改善MCAO小鼠神经功能的恢复<sup>[34]</sup>。值得一提的是,MALAT1在OGD期间和之后,也可见VEGFA

和 FGFb mRNA 和蛋白质的表达水平增加,进而促进 BMEC 血管生成,其对抗缺血性脑损伤的保护作用的潜在机制是通过 miR-199a 介导的<sup>[35]</sup>。

**2.2.4 其他 lncRNAs** 除此之外,尚有部分 lncRNAs 充当 miRNA 海绵,作用于血管生成因子 VEGF 及 Notch 等通路,参与脑缺血后血管生成的过程。SNGH1 在 OGD/R 条件下,直接靶向吸附 miR-199a,促进脑微血管内皮细胞存活和血管生成<sup>[36]</sup>。HIF1A-AS2 则充当 miR-153-3p 的海绵,促进 HIF-1 $\alpha$ /VEGFA/Notch1 级联的激活,上调 HIF-1 $\alpha$ ,从而促进缺氧时 HUVEC 的活力、迁移能力和管形成<sup>[37]</sup>。NEAT1 通过靶向 miR-377,上调 VEGFA、SIRT1 和 BCL-XL 的表达,从而促进了 OGD 诱导的 BMEC 的存活和血管生成<sup>[38]</sup>。

**2.3 circRNA 与脑梗死后的血管新生** 环状 RNA (circRNA) 是一类特殊的非编码 RNA,近年来被证实生物活动中发挥着重要的调控作用。基于基因芯片的生物信息学分析表明,脑缺血后大量 circRNAs 异常表达,提示 circRNAs 和脑梗死后病理损伤和修复过程密切相关<sup>[39-42]</sup>。

**2.3.1 circRNA 参与脑梗死恢复过程** 既往研究表明,circRNA 通过竞争性内源 RNA (ceRNA) 机制在疾病中发挥着重要的调控作用。据报道,circTLK1 作为 ceRNA 抑制 miR-335-3p 的活性,导致神经元损伤。敲除 circTLK1 可显著减少 MCAO 小鼠脑梗死体积,减轻神经元损伤,并改善随后的长期神经功能缺损<sup>[43]</sup>。circDLGAP4 抑制 miR-143 活性,从而导致 HECTD1 表达增加,而 circDLGAP4 的过表达显著减少了 MCAO 小鼠梗塞面积并改善神经功能缺损<sup>[44]</sup>。circHectd1 在 MCAO 小鼠脑和 AIS 患者血液中表达增加,其作为 ceRNA 抑制 miR-142 活性,导致 TIPARP 表达的抑制,进一步将其敲除后,可见 tMCAO 小鼠的梗死面积显著减少,神经元损伤减轻<sup>[45]</sup>。另有人体研究发现,circ Hectd1 的表达与脑梗死发病风险、严重程度、炎症和复发风险呈正相关<sup>[46]</sup>,这提示其是脑梗死疾病风险和预后的潜在生物标记。

**2.3.2 circRNA 参与血管新生过程** 目前,circRNAs 参与血管新生过程的机制研究不多,主要集中于肿瘤及病理性血管生成领域,例如通过 HIF-1 $\alpha$  信号通路参与 Moyamoya 病的血管生成<sup>[47-48]</sup>,通过激活 VEGF/VEGFA 等信号通路促进肿瘤血管生成和发展<sup>[49-50]</sup>。此外,也有大量研究发现,circRNA 参与调节动脉粥样硬化、糖尿病的 HUVECs 增殖、凋亡和血管生成基因的表达<sup>[51-53]</sup>。

### 3 临床转化的前景与挑战

如上所述,大量 ncRNAs 被证实参与脑梗死后的血管新生过程,但是尚无相关临床转化研究,故而这些 ncRNAs 是否可以作为脑梗死后的新治疗靶点,以

及预后的生物标志物尚不清楚。尽管如此,根据现有研究,在开展临床转化研究前需要考虑如下因素。

首先,许多 microRNA 和 lncRNA 在神经元细胞,脑血管内皮细胞,小胶质细胞中差异表达,circRNA 是否有同样的细胞特异性表达方式尚不清楚。其次,microRNA 和 lncRNA 的表达因其不同的半衰期而具有时间依赖性,提示其作为中风患者的诊断或预后的生物标志物可能不太可靠,但是 circRNA 因具有相对更长的半衰期,而使得它们可能成为用于中风诊断和预后的生物标志物的理想候选者。最后,已有动物研究通过慢病毒载体携带相关 miRNA 经颅入脑,促进血管生成从而改善神经功能缺损,但是这种方法因为安全性无法临床转化。因此,如何应对血-脑屏障对 ncRNAs 的阻滞作用也很关键。

总之,尽管面临各种挑战,但靶向调控 ncRNAs 仍然是脑梗死后血管新生的潜在治疗策略。随着对 ncRNAs 调控机制的深入研究,相信在不久的将来可找到合适的调控分子,实现临床转化,并有机会发展成为脑梗死重要的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] LIU J, WANG Y, AKAMATSU Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials [J]. Prog Neurobiol, 2014, 115: 138-156.
- [2] MANOONKITIWONGSA PS, JACKSON-FRIEDMAN C, MCMILLAN PJ, et al. Angiogenesis after stroke is correlated with increased numbers of macrophages: the clean-up hypothesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(10): 1223-1231.
- [3] BENEDEK A, CERNICA D, MESTER A, et al. Modern concepts in regenerative therapy for ischemic stroke: from stem cells for promoting angiogenesis to 3D-bioprinted scaffolds customized via carotid shear stress analysis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2574.
- [4] YOO SY, KWON SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 127170.
- [5] MA L, BAJIC V B, ZHANG Z. On the classification of long non-coding RNAs [J]. RNA Biol, 2013, 10(6): 925-933.
- [6] WANG S, OLSON EN. AngiomiRs-key regulators of angiogenesis [J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(3): 205-211.
- [7] LANDSKRONER-EIGER S, MONEKE I, SESSA WC. miRNAs as modulators of angiogenesis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(2): a6643.
- [8] YU B, WANG S. Angio-LncRs: LncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease [J]. Theranostics, 2018, 8(13): 3654-3675.
- [9] 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.
- [10] LI G, MORRIS-BLANCO KC, LOPEZ MS, et al. Impact of microRNAs on ischemic stroke: From pre- to post-disease [J]. Prog Neurobiol, 2018, 163-164: 59-78.
- [11] JIN F, XING J. Circulating miR-126 and miR-130a levels correlate with lower disease risk, disease severity, and reduced inflammatory cytokine levels in acute ischemic stroke patients [J]. Neurol Sci, 2018, 39(10): 1757-1765.

- [12] ZENG LL, HE XS, LIU JR, et al. Lentivirus-mediated overexpression of microRNA-210 improves long-term outcomes after focal cerebral ischemia in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(12): 961-969.
- [13] PAN Q, ZHENG J, DU D, et al. MicroRNA-126 priming enhances functions of endothelial progenitor cells under physiological and hypoxic conditions and their therapeutic efficacy in cerebral ischemic damage [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 2912347.
- [14] QU M, PAN J, WANG L, et al. MicroRNA-126 regulates angiogenesis and neurogenesis in a mouse model of focal cerebral ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 15-25.
- [15] LI Q, CHENG K, WANG AY, et al. MicroRNA-126 inhibits tube formation of HUVECs by interacting with EGFL7 and down-regulating PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109007.
- [16] ZHANG H, WU J, WU J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 29.
- [17] LIANG Z, CHI YJ, LIN GQ, et al. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018, 22(11): 3485-3492.
- [18] ZHAO WJ, ZHANG HF, SU JY. Downregulation of microRNA-195 promotes angiogenesis induced by cerebral infarction via targeting VEGFA [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5434-5440.
- [19] HE QW, LI Q, JIN HJ, et al. MiR-150 regulates poststroke cerebral angiogenesis via vascular endothelial growth factor in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(6): 507-517.
- [20] SUN J, TAO S, LIU L, et al. miR1405p regulates angiogenesis following ischemic stroke by targeting VEGFA [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4499-4505.
- [21] FAN Y, DING S, SUN Y, et al. MiR-377 regulates inflammation and angiogenesis in rats after cerebral ischemic injury [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 327-337.
- [22] DOEPPNER TR, KALTWASSER B, SANCHEZ-MENDOZA EH, et al. Lithium-induced neuroprotection in stroke involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing transcription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK3beta inhibition-independent pathways [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 914-926.
- [23] LIU X L, WANG G, SONG W, et al. microRNA-137 promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke mice by targeting NR4A2 through the Notch pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5255-5266.
- [24] DU K, ZHAO C, WANG L, et al. MiR-191 inhibit angiogenesis after acute ischemic stroke targeting VEZF1 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(9): 2762-2786.
- [25] YUAN Y, ZHANG Z, WANG Z, et al. MiRNA-27b regulates angiogenesis by targeting AMPK in mouse ischemic stroke model [J]. *Neuroscience*, 2019, 398: 12-22.
- [26] LI Q, HE Q, BARAL S, et al. MicroRNA-493 regulates angiogenesis in a rat model of ischemic stroke by targeting MIF [J]. *FEBS J*, 2016, 283(9): 1720-1733.
- [27] LIU J, LI Q, ZHANG KS, et al. Downregulation of the long non-coding RNA Meg3 promotes angiogenesis after ischemic brain injury by activating notch signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 8179-8190.
- [28] WANG C, QU Y, WANG D, et al. The proangiogenic roles of long non-coding RNAs revealed by RNA-sequencing following oxygen-glucose deprivation/re-oxygenation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(4): 708-727.
- [29] SHEN J, ZHAO Z, SHANG W, et al. Fabrication of a nano polymer wrapping Meg3 ShRNA plasmid for the treatment of cerebral infarction [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup2): 894-903.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] REN L, WEI C, LI K, et al. LncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targeting miR-145 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): doi: 10.1042/BSR20180226.
- [33] 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.
- [34] ZHAO M, WANG J, XI X, et al. SNHG12 promotes angiogenesis following ischemic stroke via regulating miR-150/VEGF pathway [J]. *Neuroscience*, 2018, 390: 231-240.
- [35] LONG FQ, SU QJ, ZHOU JX, et al. LncRNA SNHG12 ameliorates brain microvascular endothelial cell injury by targeting miR-199a [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(11): 1919-1926.
- [36] WANG Z, WANG R, WANG K, et al. Upregulated long noncoding RNA Snhg1 promotes the angiogenesis of brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation treatment by targeting miR-199a [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(9): 909-915.
- [37] LI L, WANG M, MEI Z, et al. LncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1alpha by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 165-172.
- [38] ZHOU ZW, ZHENG LJ, REN X, et al. LncRNA NEAT1 facilitates survival and angiogenesis in oxygen-glucose deprivation (OGD)-induced brain microvascular endothelial cells (BMECs) via targeting miR-377 and upregulating SIRT1, VEGFA, and BCL-XL [J]. *Brain Res*, 2019, 1707: 90-98.
- [39] LIU C, ZHANG C, YANG J, et al. Screening circular RNA expression patterns following focal cerebral ischemia in mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86535-86547.
- [40] DUAN X, LI L, GAN J, et al. Identification and functional analysis of circular RNAs induced in rats by middle cerebral artery occlusion [J]. *Gene*, 2019, 701: 139-145.
- [41] 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.
- [42] DONG Z, DENG L, PENG Q, et al. CircRNA expression profiles and function prediction in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute ischemic stroke [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 235(3): 2609-2618.
- [43] WU FF, HAN B, WU SS, et al. Circular RNA aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7369-7393.
- [44] 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.

# NDRG2 基因抑制肿瘤细胞增殖机制的研究进展

苏志航, 吴舟

广东医科大学附属第一医院泌尿外科, 广东 湛江 524001

**【摘要】** NDRG2 属于 NDRG (N-Myc 下游调节基因) 家族, 是我国学者首先从人脑内克隆的一种新型广谱抑癌基因, 在多种人类恶性肿瘤中发挥抑制作用。目前, NDRG2 抑制肿瘤细胞增殖机制的研究主要涉及信号转换领域, 而能量代谢方面的研究则很少, 有待进一步研究。本文对 NDRG2 基因抑制肿瘤细胞增殖的机制进行综述。

**【关键词】** NDRG2; 抑制; 肿瘤细胞; 增殖; 进展

**【中图分类号】** R73-37 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)07-0918-04

**Research of mechanism of NDRG2 gene inhibiting tumor cell proliferation.** SU Zhi-hang, WU Zhou. Department of Urology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** NDRG2, belongs to the NDRG (N-Myc downstream regulatory gene) family, is a novel broad-spectrum tumor suppressor gene cloned from human brain by Chinese scholars, which plays an inhibitory role in many human malignant tumors. At present, the research on the mechanism of NDRG2 inhibiting tumor cell proliferation mainly involves the field of signal transduction, while the research on energy metabolism is rare, further research is needed. This article reviews the mechanism of NDRG2 gene inhibiting tumor cell proliferation.

**【Key words】** NDRG2; Inhibit; Tumor cells; Proliferation; Progress

NDRG (N-Myc 下游调节基因) 家族是由 4 个高度同源(同源性 57%~65%)的基因组成, 除 NDRG4 表达相对局限, 其他 3 个成员在组织中的表达均比较广泛, 这提示 NDRG 基因家族在机体中具有广泛的生理作用<sup>[1]</sup>。NDRG2 是我国学者首先从人脑内克隆的一种新型广谱抑癌基因, 作为 NDRG 家族的一员已在多种人类恶性肿瘤中发挥抑制作用<sup>[2-3]</sup>。有研究表明, NDRG2 在肿瘤细胞中低表达, 其表达量增加会抑制肿瘤细胞

增殖<sup>[4-6]</sup>。目前, NDRG2 抑制肿瘤细胞增殖机制的研究主要涉及信号转换领域, 而能量代谢方面的研究则很少, 有待进一步研究, 本文对 NDRG2 基因抑制肿瘤细胞增殖的机制进行综述。

## 1 NDRG2 的发现、结构特点和生物学特征

NDRG2 基因是我国学者 CHEN 等<sup>[7]</sup>在 1999 年为寻找脑内新基因, 采用锚定 PCR 方法扩增正常人全脑 cDNA, 在克隆 PH 结构域新基因的过程中, 偶然发现

基金项目: 广东省湛江市财政专项备用金项目(编号: 2016C01019)

通讯作者: 吴舟, 主任医师, E-mail: wuzhoufff@163.com

\*\*\*\*\*

- [45] HAN B, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke [J]. Autophagy, 2018, 14(7): 1164-1184.
- [46] PENG XP, JING P, CHEN J, et al. The role of circular RNA HECTD1 expression in disease risk, disease severity, inflammation, and recurrence of acute ischemic stroke [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7): e22954.
- [47] MA Q, LI L, YU B, et al. Circular RNA profiling of neutrophil transcriptome provides insights into asymptomatic Moyamoya disease [J]. Brain Res, 2019, 1719: 104-112.
- [48] ZHAO M, GAO F, ZHANG D, et al. Altered expression of circular RNAs in Moyamoya disease [J]. J Neurol Sci, 2017, 381: 25-31.
- [49] ZHONG Z, HUANG M, LV M, et al. Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway [J]. Cancer Lett, 2017, 403: 305-317.
- [50] LIU W, ZHANG J, ZOU C, et al. Microarray expression profile and functional analysis of circular RNAs in osteosarcoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(3): 969-985.
- [51] LI CY, MA L, YU B. Circular RNA has-circ-0003575 regulates ox-LDL induced vascular endothelial cells proliferation and angiogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1514-1519.
- [52] DANG RY, LIU FL, LI Y. Circular RNA has-circ-0010729 regulates vascular endothelial cell proliferation and apoptosis by targeting the miR-186/HIF-1alpha axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 104-110.
- [53] JIN GX, WANG Q, HU XL, et al. Profiling and functional analysis of differentially expressed circular RNAs in high glucose-induced human umbilical vein endothelial cells [J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(9): 1640-1651.

(收稿日期: 2019-10-09)