

长链非编码 RNA 在继发性脊髓损伤中的作用及中医药干预的研究进展*

许多芳¹, 张彦军^{2△}, 郭铁峰², 李家明¹, 江翔轩¹, 刘晏东¹

1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 从长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)与脊髓损伤发生发展的相关性、lncRNA与脊髓损伤治疗的相关性及中医药对脊髓损伤-lncRNA的干预等方面阐述了 lncRNA与脊髓损伤相关性及相关中药干预机制的研究进展, 指出 lncRNA在脊髓损伤中存在差异性表达并在脊髓损伤的发展及治疗过程中有着重要的作用, 可以通过调控 lncRNA在脊髓损伤过程中的表达, 为脊髓损伤找到潜在的治疗靶点, 以期对脊髓损伤的防治提供新的参考方向。

[关键词] 脊髓损伤; 长链非编码RNA; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)01-0099-07

The Function of Long Non-coding RNA in Spinal Cord Injury and Research Progress in TCM Intervention

XU Duofang¹, ZHANG Yanjun^{2△}, GUO Tiefeng², LI Jiaming¹, JIANG Shuoxuan¹, LIU Yandong¹

1 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract Research progress of the correlation between long noncoding RNA (lncRNA) and spinal cord injury, intervention mechanism with TCM was illustrated from the connections of lncRNA with the incidence and development of spinal cord injury, the relationship between both of them and TCM intervention of spinal cord injury-lncRNA, relevant studies have shown that lncRNA expressed differentially in spinal cord injury, and it played a vital role in the development of spinal cord injury and therapeutic course, therefore, it is possible to find the potential therapeutic targets for spinal cord by regulating the expressions of lncRNA in the course of spinal cord injury, which could provide new direction for the prevention and the treatment of the disease.

Keywords spinal cord injury; long noncoding RNA; TCM; research progress

脊髓损伤是由多种病因引起的具有高致残率和高死亡率的中枢神经系统疾病^[1]。全世界每年有250 000~500 000人受到脊髓损伤的影响^[2],给患者和家庭带来了巨大的生理、心理压力及经济负担^[3]。脊髓损伤的发病机制分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段。原发性损伤是由于外力直接作用于脊髓而发生的急性神经损伤,此阶段会发生异物侵袭、脊柱骨折、快速出血、轴突损伤及神经元损伤等现象^[4],为不可逆损伤。而后续的继发性损伤所带来的脊髓损害远大于原发性脊髓损伤,继发性损伤涉及出血、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡和瘢痕形成等一系列生物级联反应^[5],损伤部位的微环境失衡将会导致进一步的神经功能障碍,加重脊髓损伤。目前,脊髓损伤的主要治疗方式是手术、糖皮质激素及物理康复治疗,但其治疗效果与预期效果存在一定差距。

非编码RNA包括长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)、微小RNA(miRNA)与环

状RNA(circular RNA, circRNA)。其中lncRNA是由长度大于200核苷酸组成的非编码转录本。前期,由于lncRNA没有编码蛋白质的能力,被认为是“转录噪音”^[6]。随着二代测序技术的发展,研究证实lncRNA可以与miRNA、mRNA、DNA及蛋白质相互作用参与基因转录的调节,比如调节染色质结构、沉默基因转录,抑制或激活基因转录,调节基因表达和蛋白质功能,调节离子通道活性,还可以作为竞争的内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)调节编码RNA转录本等诸多生理病理进程^[7]。lncRNA在脊髓损伤的前后存在差异性表达并参与脊髓损伤的病程发展和损伤后的修复。现就lncRNA与脊髓损伤的相关性及中药干预机制研究进展综述如下:

1 lncRNA与脊髓损伤发生发展的相关性

脊髓损伤后,lncRNA的表达发生了明显改变。WANG等^[8]首次对大鼠挫伤脊髓后1、4、7天的中长RNA转录本的表达进行了RNA-Seq高通量筛

选,发现在成年大鼠脊髓中有7个lncRNA的表达出现了显著的变化。丁亚等^[9]利用基因芯片检测构建小鼠脊髓损伤后1、3、7和21天的差异性lncRNA表达谱,结果显示相比于对照组,脊髓损伤组出现lncRNA的差异性表达,损伤后第1、3、7天的差异性基因数目逐渐增加,并于损伤后7天达到峰值,损伤21天后差异性基因明显减少。通过京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)研究者发现上述差异性基因与神经配体受体信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路、生化代谢信号通路以破骨细胞分化因子信号通路、黏附斑激酶信号通路以及溶酶体信号通路有关并可能影响脊髓损伤后的神经系统功能紊乱及神经细胞生长凋亡的进程。DURAN等^[10]使用RNA-Seq对大鼠脊髓损伤后1、3、6个月的蛋白质编码基因和lncRNA基因表达进行检测,以揭示大鼠脊髓损伤模型中亚慢性及慢性阶段的分子机制,结果显示在亚慢性及慢性损伤阶段有277个lncRNA出现了差异性表达,并推断出这些DE lncRNA与脊髓损伤后的表观遗传修饰,免疫反应,神经系统和细胞外基质等相关功能高度相关。有研究者于2018年先后利用基因芯片技术分别对脊髓损伤的继发性损伤过程的即刻阶段、急性阶段和慢性阶段的lncRNA水平变化进行检测。ZHOU等^[11]在脊髓损伤后的即刻阶段大鼠脊髓中共发现772个DE lncRNA和992个DE mRNA,经过KEGG分析发现差异表达的lncRNA和mRNA主要涉及Toll样受体、p53、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)和JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activatorsof transcription,JAK-STAT)信号通路,并通过蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions,PPI)分析发现了白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)、细胞癌基因Fos、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、JUN、STAT3、集落刺激因子2,趋化因子配体2和成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2,FGF2)是前10个高度枢纽节点,可能参与脊髓损伤的即刻阶段的病理过程。SHI等^[12]对大鼠脊髓损伤急性期的受伤脊髓进行微阵列分析,与对照组相比,受伤组中共鉴定出3193个DE lncRNA和4308个DE mRNA,并通过KEGG确定差异表达的lncRNA参与类固醇生物合成、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。ZHANG等^[13]利用微阵列分析检测到慢性脊髓损伤大鼠有1266个DE lncRNA(738个上调和528个下调)和847个DE mRNA,此研究表明lncRNA的差异性表达可能影响慢性脊髓损伤的结局并揭示lncRNA6032可作为潜在ceRNA参与慢性脊髓损伤。

研究表明,lncRNA可以作为ceRNA与miRNA位点竞争性结合^[14]。WANG等^[15]对NCBI GEO数据库中的lncRNA、miRNA和mRNA数据进行挖掘和分析后发现,在脊髓损伤中有171个mRNA和237个lncRNA表达上调,并基于ceRNA理论建立了由38个lncRNA、13个mRNA和93个miRNA节点组成的lncRNA-miRNA-mRNA调控网络,该调控网络共有202个边缘。其中XR_350851、NR_027820和XR_591634等3种RNA在调控网络中的节点程度最高,经分析它们分别与自噬、细胞外通讯和转录因子网络相关,在脊髓损伤过程中起着重要的作用。为明确lncRNA在亚急性脊髓损伤中的表达模式,WANG等^[16]利用高通量RNA测序对小鼠脊髓损伤亚急性期的lncRNA表达谱进行鉴定,经qRT-PCR验证共有230个lncRNA出现差异性表达,其中172个上调,58个下调,还构建了lncRNA-mRNA和lncRNA-miRNA相互作用模式的共表达网络,进一步了解了脊髓损伤的潜在机制。

以上研究揭示了lncRNA在脊髓损伤的各个阶段都具有差异性表达,同时mRNA也相应出现了差异性表达,可见lncRNA的差异表达会直接或间接地影响mRNA的表达。研究显示,lncRNA作为ceRNA可能与mRNA具有相同的miRNA应答元件(MREs),因此当miRNA与lncRNA结合时,可解除miRNA对mRNA的抑制作用^[17],在此基础上构建的lncRNA-miRNA-mRNA相互作用调控网络可进一步揭示脊髓损伤的潜在机制。综上所述,lncRNA的差异性表达与脊髓损伤的发生发展及诊治密切相关,并可与mRNA、miRNA相互作用参与炎症的调节,细胞凋亡、自噬和转录修饰等病理生理过程,为脊髓损伤的治疗提供新思路 and 潜在治疗靶点。

2 lncRNA与脊髓损伤治疗的相关性

继发性损伤阶段是延缓及阻止损伤进展的关键阶段。继发性脊髓损伤最初的病理表现主要是髓内的血管损伤而引发的出血,进而导致脊髓缺血并引发多种炎症反应造成组织水肿,神经元和轴突损伤^[18]。随着损伤部位微环境的失衡,巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞及t细胞被激活并分泌多种促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IL-6,

这些炎症因子会破坏血管内皮细胞,增加血管通透性,进一步加重神经元凋亡和血脊髓屏障破坏^[19]。此外,自由基、一氧化氮的产生和过量的兴奋性神经递质如谷氨酸和天冬氨酸将导致神经元和神经胶质细胞的凋亡^[20]。脊髓损伤后细胞凋亡主要涉及神经元细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞与少突胶质细胞,其中星形胶质细胞参与神经胶质瘢痕的形成,阻碍轴突再生,但另一方面星形胶质细胞有利于重建血脑屏障的完整性,而少突胶质细胞的凋亡与慢性脱髓鞘密切相关。因此,减少细胞凋亡,减轻炎症反应促进髓鞘形成对于脊髓损伤的治疗异常重要。

2.1 lncRNA与神经元 脊髓损伤后神经元的凋亡将会对脊髓造成不可逆的损伤,是脊髓功能障碍的重要机制。因此保护未受损的神经元对脊髓损伤患者极其重要。研究发现,lncRNA基因表达的调节可以保护创伤后脊髓神经元的存活^[21]。LV等^[22]发现,脊髓神经元细胞中lncRNA-Map2k4与miR-199a的表达呈负相关,lncRNA-Map2k4可以作为ceRNA下调miR-199a的表达,促进FGF1的表达。进一步研究表明,lncRNA-Map2k4与FGF1均可促进神经元细胞增殖并抑制其凋亡,而miR-199a会抑制神经元细胞增殖并促进凋亡。因此,lncRNA-Map2k4通过miR-199a/FGF1途径调节神经元增殖和凋亡。研究发现,miR-29b的表达水平上调会抑制Bcl2L2,导致神经元死亡^[23]。而BAI等^[24]发现,lncRNA Neat1的过表达会逆转这种效应,可见显著上调lncRNA Neat1在脊髓细胞中的表达会减少神经元的凋亡数量。LI等^[25]研究表明,下调脊髓损伤中的lncRNA H19表达水平可明显缓解脂多糖诱导的神经损伤,还可通过上调miR-370-3p来抑制参与细胞增殖、凋亡和炎症产生的NF- κ B信号通路。

2.2 lncRNA与星形胶质细胞 脊髓损伤后,星形胶质细胞的过度激活会导致炎症反应和氧化应激,这与神经性疼痛(neuropathic pain,NP)密切相关。ZHANG等^[26]研究表明,脊髓损伤后lncRNA PVT1/CXCL13和CXCR5水平上调并参与神经炎症因子和蛋白质的表达,而miR-186-5p水平降低。因此,可以通过抑制lncRNA PVT1而上调miR-186-5p和下调CXCL13/CXCR5来减轻脊髓损伤大鼠的NP。星形胶质细胞在脊髓损伤后既对神经元有保护作用,又参与炎症的调节和胶质瘢痕的形成,而胶质瘢痕会抑制脊髓功能的恢复。WANG等^[8]研究发现,lnc脊髓损伤R1在脊髓损伤后的1、4和7天明显降低,通过敲低lnc脊髓损伤R1,

发现lnc脊髓损伤R1的下调可促进星形胶质细胞的体外增殖和迁移,不利于脊髓损伤的修复。

2.3 lncRNA与小胶质细胞 小胶质细胞是中枢神经系统中的神经胶质细胞,作为常驻免疫细胞,小胶质细胞可以灵敏地感知到神经系统的变化并作出反应。脊髓损伤后,小胶质细胞由静息状态转变为活化状态,活化后的小胶质细胞按功能可分为M1型与M2型^[27]。M1小胶质细胞通过释放促炎因子及增强吞噬作用参与脊髓损伤急性期的炎症反应,然而此过程可能不利于脊髓损伤的修复。M2小胶质细胞可产生抗炎因子来减轻炎症并促进脊髓损伤后的组织修复^[28]。研究表明,lncRNA作为ceRNA可通过直接或间接调节各种miRNA的表达来影响小胶质细胞炎症反应。XIANG等^[29]发现脊髓损伤后,lncRNA Ftx和Nrg1的表达水平下调,miR-382-5p表达水平上调,这促成了小胶质细胞的炎症反应并影响了脊髓损伤的修复。Nrg1可以减轻神经元的损伤,促进神经功能的恢复,miR-382-5p同时靶向lncRNA Ftx和Nrg1,因此lncRNA Ftx作为ceRNA,通过与Nrg1竞争miR-382-5p结合来减轻miR-382-5p对Nrg1的抑制作用,改善小胶质细胞的炎症反应。ZHOU等^[30]证实lncRNA MEG3的过表达可通过HuR/A1/NF- κ B轴抑制小胶质细胞的M20极化,缓解脊髓损伤小鼠的神经炎症并促进运动功能的恢复。

lncRNA不仅仅参与炎症反应的调节,而且还参与调节小胶质细胞的凋亡。lncRNA XIST是公认的癌症相关基因,高水平的lncRNA XIST并不利于脊髓损伤的修复。ZHAO等^[31]通过沉默lncRNA XIST来上调miR-27a,进而激活smad泛素化调节因子1途径降低其表达水平,缓解小胶质细胞的凋亡与炎症作用。同样,ZHONG等^[32]通过沉默lncRNA XIST的表达,靶向海绵miR-219-5p来阻断NF- κ B途径,改善脊髓损伤后脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的小胶质细胞凋亡和炎症损伤。

2.4 少突胶质细胞 髓鞘用于维持轴突的完整性,成熟的少突胶质细胞是唯一的髓鞘形成细胞^[28]。脊髓损伤后少突胶质细胞极易受到损伤并出现幸存轴突的脱髓鞘改变,损伤后微环境中轴突生长抑制因子的增加也会影响少突胶质细胞的生成和轴突再髓鞘化^[34-35]。因此,增强轴突再髓鞘化的能力对脊髓损伤的修复至关重要。近年来,研究证实lncRNA在少突胶质细胞分化的三个阶段[神经干细胞(neural stem cell,NSC)、少突胶质细胞祖细胞(Oligodendrocyte progeni-

tor cells, OPCs)和新形成的少突胶质细胞(newly formed oligodendrocytes, NFO)]中起重要作用, lncRNA可能是脊髓损伤修复的治疗靶点^[36]。少突胶质细胞转录因子2(oligodendrocyte transcription factor 2, Olig2)是少突胶质细胞发育过程中的主要调节因子。WEI等^[36]在对少突胶质细胞分化的三个阶段中全基因组Olig2结合及编码和非编码基因的表现遗传修饰状态的综合研究中发现613个lncRNA具有Olig2结合位点,表明Olig2可通过lncRNA调节少突胶质细胞的发育。HE等^[37]建立了lncRNA在少突胶质细胞发育不同阶段的动态表达谱,发现lncOL1的过表达可促进大脑发育中早熟的少突胶质细胞分化,并与Suz12/PRC2形成复合物促进少突胶质细胞的分化, lncOL1的失活可能导致损伤后CNS轴突髓鞘形成障碍和髓鞘再生缺陷。DONG等^[38]发现lncRNA参与调控OPC与NSCs的分化过程,其中lnc-OPC在OPC中显著上调,表现出高度的特异性。基于上述研究,需要进一步探索lncRNA与髓鞘再生之间的联系,为脊髓损伤的治疗提供更新的线索。

3 中医药对脊髓损伤lncRNA的干预

3.1 中药单体

3.1.1 人参皂苷Rg1 人参皂苷Rg1是人参的主要药理成分^[39]。研究证明,人参皂苷Rg1可以抑制神经元凋亡,调控星形胶质细胞相关因子的表达,培养神经干细胞的增殖能力来治疗脊髓损伤^[40]。氧化应激与炎症反应是继发性脊髓损伤发展的重要因素。ZHANG等^[41]发现Rg1可以激活核转录因子2(nuclear transcription factor 2, Nrf2)与血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的蛋白表达,通过Nrf2/HO-1信号通路抑制炎症因子的活性及氧化物丙二醛的产生,以此来减轻氧化应激和炎症反应。抑制神经元凋亡,激活内源性神经修复机制是脊髓损伤的另一研究热点。申科律等^[42]通过比较假手术组、脊髓损伤对照组、Rg1治疗组的层粘连蛋白(laminin, LN)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、胶质细胞源性神经营养因子、神经生长因子及层粘连蛋白 γ 1的表达量发现, Rg1可通过上调lncRNA MALAT1的表达,激活lncRNA MALAT1/LAMC1通路来促进胶质细胞相关神经营养因子及调节LN、FN水平来修复脊髓损伤。

3.1.2 四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMPZ)与黄芪甲苷IV(astragaloside IV, AGS-IV) TMPZ是从川芎中提取的一种生物碱,在临床上用于神

经血管疾病、心血管疾病、脑肾疾病的治疗。FAN等^[43]研究表明, TMPZ可通过抑制促炎因子的表达,上调IL-10并清除氧自由基来保护脊髓缺血再灌注损伤中损伤的神经,改善大鼠后肢运动功能。AGS-IV是来源于黄芪的一种有效成分,现代研究发现AGS-IV可以促进神经生长因子分泌,减轻脑组织水肿,减轻炎症反应,改善神经细胞损伤。水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)主要存在于星形胶质细胞中, AQP4过表达会导致中枢神经系统和血脑屏障的稳态失衡,出现脊髓水肿,加重脊髓损伤的缺血和缺氧程度。研究表明,黄芪注射液可降低脊髓缺血再灌注损伤模型大鼠的AQP4的表达,缓解脊髓组织水肿,减轻继发效应带来的损伤^[44]。研究发现, TMPZ与AGS-IV可对缺血再灌注损伤发挥保护作用,还可减轻IR大鼠大脑中的炎症和神经元的凋亡程度^[45-46]。RAO等^[47]通过脊髓损伤在SD大鼠体内建立NP模型,实验证实TMPZ和AGS-IV可缓解脊髓损伤大鼠模型的NP。OIP5-AS1(lncRNA)表达水平的下调与miR-34a的上调则会减弱TMPZ+AGS-IV的抗炎和抗凋亡作用及对NP的抑制作用。提示TMPZ+AGS-IV通过上调OIP5-AS1/miR-34a-Sirt1轴来减轻脊髓损伤引起的NP症状。

3.1.3 天麻素($C_{13}H_{18}O_7$) 天麻素是从天麻中提取的生物活性物质。研究显示,天麻素可通过血液循环透过血脑屏障到达中枢神经系统保护神经元。DU等^[48]通过腹腔注射天麻素增强脊髓损伤大鼠的Nrf2、 γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶修饰亚基和 γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基的表达,减轻氧化应激和炎症反应,促进脊髓损伤大鼠运动功能的恢复。神经轴突再生对于脊髓损伤神经功能的恢复具有极其重要的作用。神经生长相关蛋白43是轴突再生的标志性蛋白。张衡等^[49]研究表明,天麻素可促进神经生长相关蛋白43的表达,促进轴突再生,利于脊髓损伤神经运动功能的恢复。脱髓鞘改变将会影响轴突的完整性,进一步使中枢神经系统的结构和功能受到损害。SHU等^[50]研究发现,髓鞘基因调控因子(myelin gene regulatory factor, MRF)作为中枢神经系统髓鞘再生的关键转录调节因子,其表达受到lncRNA Gm7237/miR-142a/MRF信号轴的调节,而天麻素可上调lncRNA Gm7237的表达,并与miR-142a竞争促进MRF的表达,增强髓鞘形成的能力。

3.2 中药复方

3.2.1 珍宝丸 珍宝丸在临床上用于治疗中风和偏瘫后遗症等神经系统疾病,具有促进血液循

环、活经络、镇静安神的作用。药理学研究表明,珍宝丸具有修复神经元、促进微循环及清除氧自由基的功能^[51]。珍宝丸可促进牛磺酸上调基因1(taurineupregulated gene 1,TUG1)的表达,并通过调节lncRNA TUG1/miR-214/热休克蛋白27(heat shock protein 27,HSP27)信号通路,降低急性脊髓损伤后调节细胞(regulatory cells,Treg)的比例。进一步的分子研究表明,lncRNA TUG1靶向miR-214诱导抑制HSP27和叉头盒蛋白p3的表达,从而减少脊髓损伤期间Treg淋巴细胞的数量,缓解急性脊髓损伤,为脊髓损伤的临床治疗提供了理论依据^[52]。

3.2.2 消肿止痛合剂 消肿止痛合剂为甘肃省中医院院内制剂,具有活血化瘀、消肿止痛、行气通脉的功效,临床应用广泛。AQP4作为血脊髓屏障中水代谢机制的标志蛋白,与脊髓损伤后的脊髓水肿程度呈正相关。郭铁峰等^[53]研究表明,消肿止痛合剂可降低脊髓损伤后AQP4的表达,减轻脊髓水肿,促进大鼠下肢运动功能的恢复。罗林钊等^[54]实验得出lncRNA MALAT1可通过ERK/MAPKs信号轴调控AQP4的表达,并与ERK、p38MAPK、AQP4的表达呈正向调节关系,而消肿止痛合剂可通过抑制lncRNA MALAT1-ERK/p38MAPK-AQP4通路来改善血脊髓屏障的通透性,减轻脊髓水肿并通过MAPK信号通路减轻炎症反应和细胞损伤。

3.3 针灸 临床实践表明,针灸治疗脊髓损伤后的神经疼痛具有显著疗效^[55]。GENG等^[56]在脊髓损伤的大鼠和细胞模型中发现lncRNA-H19表达上调,并参与Notch信号通路的激活。进一步研究发现,EZH2表达由H19驱动,EA与H19的沉默将会降低EZH2的表达。此研究证实,EA抑制H19的表达并通过H19/EZH2轴抑制Notch信号通路,促进脊髓损伤后的神经功能修复。

4 小结

脊髓损伤是临床上复杂难治的创伤性疾病,其病理生理过程涉及氧化应激、炎症反应、神经细胞凋亡、胶质细胞活化、胶质瘢痕形成及轴突脱髓鞘改变等,且发病机制目前尚不完全明确,使脊髓损伤的治疗更加困难。lncRNA作为脊髓损伤中的重要调节因子,其差异性表达可为脊髓损伤的治疗提供新的思路和治疗方法,具有广阔的发展前景。随着中医药事业的不断发展,中医药治疗脊髓损伤的作用机制被不断挖掘。中药的有效成分可通过lncRNA靶向调控多种通路来调节炎症因子释放、减轻神经元凋亡、减少淋巴细胞数量、促进髓鞘形成等来促进脊髓损伤的修复,其调控

作用具有多向多靶点的特点。但关于脊髓损伤治疗的机制研究仍有不足:1)lncRNA干预脊髓损伤的相关作用机制未被完全揭示,且lncRNA参与脊髓损伤各个阶段发展的作用机制也存在差异,需要大量的基础实验研究明确两者之间的相关性和作用机制;2)虽然中药对于脊髓损伤的治疗具有广阔的应用前景,但中药干预脊髓损伤中的lncRNA表达的作用机制仍处于探索阶段;3)针灸有明确的临床治疗效果,但其作用机制研究也需要更加深入的挖掘。未来需要寻求针对性强的生物标志物可能为识别、评估和干预脊髓损伤的发生发展及预后提供帮助,中药在脊髓损伤中的lncRNA调控机制也将深入挖掘,以期为临床用药的开发和推广提供依据。

参考文献

- [1] QUADRI S A,FAROOQUI M,IKRAM A,et al.Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J].Neurosurg Rev,2020,43(2):425-441.
- [2] KHORASANIZADEH M,YOUSEFIFARD M,ESKIAN M,et al.Neurological recovery following traumatic spinal cord injury:a systematic review and meta-analysis[J].J Neurosurg Spine,2019,30(5):683-699.
- [3] ZÜRCHER C,TOUGH H,FEKETE C.Mental health in individuals with spinal cord injury:The role of socioeconomic conditions and social relationships[J].PLoS One,2019,14(2):206069.
- [4] CAI Z,HAN X,LI R,et al.Research progress of long non-coding RNAs in spinal cord injury[J].Neurochem Res,2023,48(1):1-12.
- [5] ANJUM A,YAZID M D,FAUZI DAUD M,et al.Spinal cord injury:pathophysiology,multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J].Int J Mol Sci,2020,21(20):7533.
- [6] PONTING C P,OLIVER P L,REIK W.Evolution and functions of long noncoding RNAs[J].Cell,2009,136(4):629-641.
- [7] LI Z,HO I H T,LI X,et al.Long non-coding RNAs in the spinal cord injury:Novel spotlight[J].J Cell Mol Med,2019,23(8):4883-4890.
- [8] WANG J,HU B,CAO F,et al.Down regulation of lncSCI R1 after spinal cord contusion injury in rat[J].Brain Res,2015,1624:314-320.
- [9] 丁亚,刘锦波.小鼠脊髓损伤中的长链非编码RNA表达谱[J].蚌埠医学院学报,2016,41(12):1541-1544.
- [10] DURAN R C D,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.
- [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] ZHOU R S, ZHANG E X, SUN Q F, et al. Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):779.
- [15] WANG L, WANG B, LIU J, et al. Construction and analysis of a spinal cord injury competitive endogenous RNA network based on the expression data of long noncoding, micro-and messenger RNAs [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4):3021-3034.
- [16] WANG W, MA L, LI J, et al. Identification and coregulation pattern analysis of long noncoding RNAs following subacute spinal cord injury [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40(3):661-673.
- [17] WANG D, WANG L, HAN J, et al. Bioinformatics-based analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network and tf regulatory network to explore the regulation mechanism in spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Genet*. 2021, 12:650180.
- [18] LOSEY P, YOUNG C, KRIMHOLTZ E, et al. The role of hemorrhage following spinal-cord injury[J]. *Brain Res*, 2014, 1569:9-18.
- [19] 周添. 微血管内皮细胞影响脱髓鞘疾病发展的机理研究[D]. 重庆:重庆大学, 2019.
- [20] VENKATESH K, GHOSH S K, MULLICK M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(2):125-151.
- [21] ZHANG M, TAO W, YUAN Z, et al. Mst-1 deficiency promotes post-traumatic spinal motor neuron survival via enhancement of autophagy flux[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(2):244-256.
- [22] LV H R. lncRNA-Map2k4 sequesters miR-199a to promote FGF1 expression and spinal cord neuron growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3):948-954.
- [23] SHI G, LIU Y, LIU T, et al. Upregulated miR-29b promotes neuronal cell death by inhibiting Bcl2L2 after ischemic brain injury[J]. *Exp Brain Res*, 2012, 216(2):225-230.
- [24] BAI G, JIANG L, MENG P, et al. lncRNA Neat1 promotes regeneration after spinal cord injury by targeting miR-29b [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(6):1174-1184.
- [25] LI X, QIAN Y, TANG K, et al. Inhibition of lncRNA H19/miR-370-3p pathway mitigates neuronal apoptosis in an in vitro model of spinal cord injury (SCI)[J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1):103-113.
- [26] ZHANG P, SUN H, JI Z. Downregulating lncRNA PVT1 relieves astrocyte overactivation induced neuropathic pain through targeting miR-186-5p/CXCL13/CXCR5 axis[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(6):1457-1469.
- [27] SUBHRAMANYAM C S, WANG C, HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94:112-120.
- [28] HERNANDEZ BALTAZAR D, NADELLA R, BARRIENTOS BONILLA A, et al. Does lipopolysaccharide-based neuroinflammation induce microglia polarization? [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(2):113-122.
- [29] XIANG W, JIANG L, ZHOU Y, et al. The lncRNA Ftx/miR-382-5p/Nrg1 axis improves the inflammation response of microglia and spinal cord injury repair [J]. *Neurochem Int*, 2021, 143:104929.
- [30] ZHOU H J, WANG L Q, ZHAN R Y, et al. lncRNA MEG3 restrained the M1 polarization of microglia in acute spinal cord injury through the HuR/A20/NF- κ B axis [J]. *Brain Pathol*, 2022, 32(5):13070.
- [31] ZHAO Q, LU F, SU Q, et al. Knockdown of long noncoding RNA XIST mitigates the apoptosis and inflammatory injury of microglia cells after spinal cord injury through miR-27a/Smurf1 axis [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715:134649.
- [32] ZHONG X, BAO Y, WU Q, et al. Long noncoding RNA XIST knockdown relieves the injury of microglia cells after spinal cord injury by sponging miR-219-5p[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):1090-1100.
- [33] LI N, LEUNG G K. Oligodendrocyte precursor cells in spinal cord injury: a review and update [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:235195.
- [34] KERR C L, LETZEN B S, HILL C M, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells into oligodendrocyte progenitors for application in a rat contusion model of spinal cord injury[J]. *Int J Neurosci*, 2010, 120(4):305-313.
- [35] ALIZADEH A, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury[J]. *J Physiol*, 2016, 594(13):3539-3552.
- [36] WEI H, DONG X, YOU Y, et al. OLIG2 regulates lncRNAs and its own expression during oligodendrocyte lineage formation[J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1):132.
- [37] HE D, WANG J, LU Y, et al. lncRNA functional networks in oligodendrocytes reveal stage-specific myelination control by an lncOL1/Suz12 complex in the CNS[J]. *Neuron*, 2017, 93(2):362-378.
- [38] 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):1005669.
- [39] 万茜琳, 吴新民, 刘淑莹, 等. 人参皂苷参与调控神经系统功能的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6):230-235.
- [40] QI L, ZHANG J, WANG J, et al. Mechanisms of ginsenosides exert neuroprotective effects on spinal cord injury: a promising traditional Chinese medicine[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:969056.
- [41] ZHANG Z, YANG K, MAO R, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits its oxidative stress and inflammation in rats with