

· 综述 ·

长链非编码 RNA 在缺血性脑卒中的研究进展

于诗嘉 于明军 何平平 冯娟

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院神经内科(于诗嘉、何平平、冯娟), 神经外科(于明军)

通信作者: 冯娟, Email: fengjuandr@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.012

【摘要】 缺血性脑卒中是目前影响人类健康, 威胁人类生命的主要疾病之一, 目前该病已受到越来越多的关注。长链非编码 RNA(lncRNA) 作为基因组中的调节基因具有非常复杂的生物学功能, 可以参与多种细胞生物活动环节, 包括染色质重塑、mRNA 可变性剪接、mRNA 降解和蛋白质的翻译等。目前已发现诸多 lncRNA 在肿瘤、心血管疾病及神经退行性疾病的发生和发展等过程中发挥重要作用, 但是有关 lncRNA 与缺血性脑血管病的研究还很有限。现就 lncRNA 与缺血性卒中的研究进展作一综述。

【关键词】 长链非编码 RNA; 转录调控; 缺血性脑卒中; 综述

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771271); 辽宁省自然科学基金计划项目(20180550913)

Advances of long-chain non-coding RNAs in ischemic stroke Yu Shijia, Yu Mingjun, He Pingping, Feng Juan

Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Yu SJ, He PP, Feng J); Department of Neurosurgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Yu MJ)

Corresponding author: Feng Juan, Email: fengjuandr@126.com

【Abstract】 Ischemic stroke is one of the major diseases affecting human health and threatening human life. At present, the disease has been attracting more and more attention. As a regulatory gene in genome, long non-coding RNA (lncRNA) has very complex biological functions and plays important roles in many stages of cell biological activity, including mediating chromatin remodeling, mRNA alternative splicing, mRNA degradation and protein translation. Up to now, a variety of lncRNAs have been found to play an important role in the occurrence and development of cancers, cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases. However, the researches on lncRNAs and ischemic cerebrovascular diseases are still limited. Therefore, this review mainly outlines research progresses between lncRNA and ischemic stroke.

【Key words】 Long non-coding RNA; Transcription regulation; Ischemic stroke; Review

Fund programs: General National Natural Science Foundation of China (81771271); Liaoning Natural Science Fund Project (20180550913)

脑血管病是目前世界上影响人类健康, 甚至威胁生命的主要疾病之一^[1]。该病的致残致死率高, 严重影响患者的生活质量和寿命^[2]。我国每年约有 250 万新增脑血管病患者, 其中缺血性卒中作为脑血管病中的一大重要分类约占我国脑血管病患者的 80%^[3]。缺血性卒中是由于脑组织血供中断, 局部脑组织缺血缺氧, 神经细胞发生坏死等病理改变的一类脑血管病。患者可表现为肢体瘫痪、言语障碍或者视野缺损等神经系统功能局灶性损伤症状, 目前该病已受到越来越多的关注。

人类基因组 DNA 序列中仅有约 1.5% 能够编码

合成蛋白质, 其余大部分的 DNA 序列则通过转录为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 参与调控许多重要的生物学过程^[4]。ncRNA 又依据各自的长度被分为两大类。长度小于 200 个核苷酸的 ncRNA 分子被称作小 RNA (small ncRNAs, sncRNA), 包括微小 RNA (microRNAs, miRNA) 和小核 RNA (small nucleolar RNAs, snRNA)。长度大于 200 个核苷酸的 ncRNA 分子被认为是长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。根据它们在基因组中的位置分布, lncRNA 又分为正义链、反义链、双向、基因间和内含子 lncRNA。有报道指出 lncRNA 在神经细

胞分化方面发挥重要功能,并且与缺血性卒中的发生、发展密切相关^[5]。本文就lncRNA与缺血性卒中发生发展、血管与功能损伤的调节以及潜在分子机制等方面的研究进展作一综述。

一、lncRNA与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中常出现血管和神经细胞损伤,它们的损伤程度又决定了局灶性脑功能障碍的严重程度以及预后^[5-6]。研究发现lncRNA可能与脑血管内皮损伤和神经细胞损伤密切相关。

1. lncRNA与脑血管内皮损伤:脑血管内皮细胞是脑微血管的重要组成部分,它们在维持脑血管正常生理功能过程中发挥重要作用。脑血管内皮细胞的主要功能之一是形成血脑屏障(blood brain barrier, BBB),并维持BBB的完整性以及生理条件下脑组织内环境稳定^[5]。有研究表明,缺血诱导的炎性反应、脑血管内皮细胞损伤,以及内皮功能受损将增加BBB的通透性,导致脑组织内环境紊乱。BBB损伤能够增加脑水肿形成和出血转化的风险,使神经功能障碍进一步加重。有学者利用转录组测序检测出,脑血管内皮细胞在缺血缺氧条件下,lncRNA SNHG12、MALAT1和OGD 1006表达水平明显上调,PEG13、281008D09Rik和OGD 3916表达水平明显下调,并利用大脑中动脉闭塞的实验动物脑组织标本检测验证了这一结果^[7]。

MIAT是核基质的成分之一,有报道指出它的异常表达与心肌梗死密切相关^[8],鼠体内有一种与之类似的基因与视网膜细胞的活力及细胞周期有关^[9]。Yan等^[10]通过实验得出结论,MIAT可以通过竞争性抑制miR-150-5p调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,从而影响血管内皮细胞功能。

Malat1是一个表达量丰富并且进化保守的lncRNA,具有调节内皮细胞功能和血管生长的作用^[11]。Zhang等^[12]通过对转基因小鼠模型的研究发现, Malat1基因敲除小鼠脑梗死面积增大,神经系统功能评分降低,并且运动感觉功能减退等表现更为明显。同时他们还在沉默Malat1的氧糖剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)神经细胞模型中发现,脑血管内皮细胞凋亡相关蛋白Caspase3表达增多,说明Malat1可能对缺血缺氧的神经细胞起保护作用,沉默Malat1能够加速OGD引起的血管内皮细胞凋亡。另有学者指出, Malat1可能通过调控PI3K/Akt信号通路发挥细胞保护作用^[13]。近期Li等^[14]研究

认为, Malat1能够竞争性抑制miR-26b表达,使下游ULK2激酶表达水平上调,进而诱导激活自噬,发挥神经细胞保护作用。

2. lncRNA与脑神经细胞损伤:目前认为,缺血继发的神经细胞死亡是脑卒中致残致死的首要原因。脑缺血引起局部组织氧糖消耗增多,维持细胞和组织正常结构和功能的能量供应减少,导致一系列诸如离子稳态失衡,氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)过度产生,以及线粒体损伤等不良反应^[15]。缺血缺氧损伤后,脑细胞可以出现肿胀、破裂和细胞裂解等坏死样表现或染色质凝聚和DNA断裂等凋亡样表现,这一过程中细胞坏死和凋亡可同时出现^[16]。Deng等^[17]采用蛋白质免疫印迹方法在动物模型的脑组织缺血半暗带区中检测到凋亡相关蛋白Caspase-3高表达,提示凋亡与急性缺血性脑卒中半暗带区神经细胞损伤有关。

C2dat1是一种啮齿类动物体内的lncRNA,它与CAMK2D的14外显子和13~15内含子存在互补序列^[18]。Xu等^[18]发现C2dat1在小鼠局部脑缺血损伤及周围区域表达增加,并通过实验证实C2dat1能够上调CaMKII δ 的表达水平。CaMKII δ 是CaMKII全酶之一,研究表明CaMKII δ 的慢性丢失或失活能够增强神经毒性,然而抑制CaMKII δ 表达水平能够发挥神经保护作用。目前已在动物模型中证实,CaMKII δ 可以激活缺血缺氧诱导的NF- κ B信号通路,导致神经细胞损伤坏死^[18]。C2dat1可能通过使CaMKII δ 的表达上调,加重脑组织损伤。

MEG3是一种母系表达的印记基因,属于肿瘤抑制基因,在健康人脑组织伏隔核表达,在海洛因成瘾者体内高表达,然而在神经变性病如亨廷顿病患者中,尾状核区MEG3表达水平下调。有学者研究提出,MEG3在成年小鼠脑缺血局部组织中高表达,并且MEG3通过调控凋亡相关蛋白p53表达水平,诱导细胞死亡^[19]。

H19是人类母系遗传染色体基因,它编码的lncRNA H19主要在胚胎中表达。缺氧可以通过激活1 α 因子,刺激lncRNA H19表达。现已证实H19参与缺血性脑卒中疾病的发生和发展过程^[6]。

二、lncRNA调控缺血性卒中脑血管损伤

lncRNA除了具有介导脑血管内皮细胞作用之外,还能通过影响机体代谢、炎症以及再灌注损伤等多种因素,在缺血性卒中脑血管损伤中进一步发

挥调节作用。

1. lncRNA与脂代谢异常:高脂蛋白血症是目前已经公认的动脉粥样硬化形成的主要危险因素。甘油三酯、胆固醇、磷脂等血浆脂质代谢异常可继发脂蛋白水平明显增高,导致高脂血症^[20]。有研究显示,lnc LSTR主要存在于肝脏中,沉默lnc LSTR可使小鼠血浆中甘油三酯水平明显下降^[21]。Cui等^[22]经细胞及动物模型实验,均发现lnc HULC能够通过调控miR-9介导的RXRA信号通路,引起甘油三酯及胆固醇水平升高。Huang等^[23]研究发现低密度脂蛋白升高与lncRNA TGFB2-OT1的表达密切相关。

2. lncRNA与胰岛素抵抗:胰岛素抵抗患者体内代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,进而引起血管内皮损伤,形成动脉粥样硬化病变且胰岛素抵抗水平与其严重程度密切相关。此外,胰岛素抵抗患者可能出现代谢综合征,加重脂代谢异常。lncRNA能够通过调节下游靶基因的表达促进肝脏胰岛素抵抗,加重血管的慢性炎症反应和血管壁损伤。

3. lncRNA与血管炎性反应:脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)是两种常见的血管内皮细胞炎性触发因子^[24]。有文献通过基因芯片方法检测出,LPS和oxLDL可导致的血管内皮细胞中ncRNA表达水平的改变,发现转化生长因子 β 2重叠转录本1(transforming growth factor β 2 overlapping transcript 1, TGFB2-OT1)可以调控miR3960、miR4488和miR4459的表达,从而影响炎症反应相关蛋白神经酰胺合成酶1(ceramide synthase 1, CERS1)、N-乙酰转移酶8类似物(N-acetyltransferase 8-like, NAT8L)和La核糖核蛋白结构域家族成员1(La ribonucleoprotein domain family member 1, LARP1)的蛋白表达水平,提示TGFB2-OT1与血管炎性反应存在密切关系^[23]。有研究表明,lncRNA-Cox2可以激活白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),抑制趋化因子5(chemokines 5, Ccl5)的表达,加重血管炎性反应,导致动脉粥样硬化形成。

4. lncRNA与缺血/再灌注损伤:缺血半暗带的脑血流处于电衰竭与能量衰竭之间,局部脑组织存在大动脉残留血流或侧支循环,尚有大量存活神经元,如能在短时间内迅速恢复缺血半暗带的血流,该区脑组织功能是可逆的,神经细胞可存活并恢复功能^[25]。目前血管再通是缺血性卒中的核心

治疗手段,然而血管再通治疗后脑组织内常发生缺血/再灌注损伤^[26]。有研究通过基因芯片技术检测缺血半暗带区lncRNA表达情况,发现有360个lncRNA表达水平明显上调,827个lncRNA表达水平明显下降^[18]。已有研究表明通过调控lncRNA的表达,能够影响氧糖剥夺复氧损伤诱导的神经细胞损伤^[27]。

三、lncRNA与缺血性卒中脑功能调节

缺血性卒中引起的脑功能障碍严重影响患者的预后和生活质量。研究证实,中枢神经系统中存在大量的lncRNA分子,它们在脑细胞的分化和发育过程中起到重要作用,参与缺血性卒中后脑功能重塑的过程,而且lncRNAMiat能够影响新生神经元的存活以及神经祖细胞的分化^[28]。Dong等^[29]通过芯片测序检测发现lncRNA在调节神经干细胞向少突细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)分化过程中发挥重要作用。其中lnc-OPC是在OPC中特异性表达的lncRNA分子,它在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠神经胶质细胞中表达明显上调。实验证实lnc-OPC在OPC起源过程中发挥重要作用,与中枢神经系统少突胶质细胞产生密切相关。Pnky是一个进化保守的、神经系统特异性lncRNA,能够调控胚胎和婴儿期神经干细胞分化。Ramos等^[30]研究发现,敲除Pnky可能通过调节靶基因PTBP1(polypyrimidine tract-binding protein 1)的表达水平和可变剪切,促进神经干细胞分化。

四、lncRNA的潜在调节机制

lncRNA具有多种生物学功能,它们虽然不编码合成蛋白质,但是可以在表观遗传水平、转录水平和转录后水平等多个层面,参与染色体重构、基因组印记、转录激活、转录后干扰、核酸的核内运输等多个重要阶段的调控^[31]。根据蛋白质编码基因转录组学分析,当有大于100个氨基酸长度的基因组序列中不存在任何开放阅读框(open reading frame, ORF)时,该转录本被认为是lncRNA。少数lncRNA可能包含长于100个序列的ORF区域,说明它们可能编码不同于之前在果蝇研究中观察到的蛋白质。这些RNA通常表现出相对低水平的进化保守性。此外,ncRNA还能够作为下游基因的激活子(ncRNA-activator, ncRNA-a)发挥类增强子样作用,例如ncRNA-a7能够增强Snai 1转录因子的转录调控作用,进而在表观遗传学水平发挥调

节作用。此外, lncRNA还可以作为竞争性内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)参与机体生物学过程的调节。ceRNA通常是指与编码合成蛋白质的RNA具有相似序列的lncRNA分子。这类lncRNA分子可以通过miRNA应答元件(microRNA response elements, MREs)与miRNA结合,从而抑制miRNA对下游基因表达的抑制作用,发挥基因调控功能^[32]。lncRNA还可能与染色体活性的调节有关。有研究发现X无活性特异性转录物(X inactive specific transcript, Xist)参与调控X染色体失活^[33]。另外, lncRNA可以产生一些有功能的短链RNA,如miRNA或piRNA等分子的转录主要前体物质,进而发挥分子调控作用,例如在lncRNA MALAT1成熟过程中会产生短链非编码样分子,参与下游基因转录后水平调控^[34]。

五、小结与展望

lncRNA作为近年来新兴的研究热点,受到越来越多的关注,目前与肿瘤、冠心病等疾病有关的研究已日渐成熟。近年来,高血压、糖尿病、冠心病等脑血管病的常见危险因素,在分子水平研究均取得一定进展^[35]。然而在脑血管病方面的研究仍有限。由于lncRNA数量繁多以及它们与靶基因之间存在复杂的调控关系,尚需要大量临床研究及基础实验探索发现脑卒中有关的lncRNA改变,以及相关发病机制,从而更好地指导临床诊断和治疗,评估预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为于诗嘉、于明军,文献调研与整理为于诗嘉、于明军、何平平,论文撰写为于诗嘉,审校为冯娟

参 考 文 献

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- [2] Hachinski V; World Stroke Organization. Stroke and Potentially Preventable Dementias Proclamation: Updated World Stroke Day Proclamation[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3039-3040. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011237.
- [3] Lenoir H, Erbland A, Lumens D, et al. Trapeziectomy and ligament reconstruction tendon interposition after failed trapeziometacarpal joint replacement[J]. *Hand Surg Rehabil*, 2016, 35(1): 21-26. DOI: 10.1016/j.hansur.2015.09.002.
- [4] Hachinski V; World Stroke Organization. World stroke day proclamation: updated[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10 Suppl A100: 2-3. DOI: 10.1111/ijss.12638.
- [5] Yin KJ, Hamblin M, Chen YE. Non-coding RNAs in cerebral endothelial pathophysiology: emerging roles in stroke[J]. *Neurochem Int*, 2014, 77: 9-16. DOI: 10.1016/j.neuint.2014.03.013.
- [6] Bao MH, Szeto V, Yang BB, et al. Long non-coding RNAs in ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 281. DOI: 10.1038/s41419-018-0282-x.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.12.014.
- [8] Li Y, Wang J, Sun L, et al. LncRNA myocardial infarction-associated transcript (MIAT) contributed to cardiac hypertrophy by regulating TLR4 via miR-93 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 508-517. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.031.
- [9] Zhang J, Chen M, Chen J, et al. Long non-coding RNA MIAT acts as a biomarker in diabetic retinopathy by absorbing miR-29b and regulating cell apoptosis [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2). DOI: 10.1042/BSR20170036.
- [10] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1143-1156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305510.
- [11] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
- [12] 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3389-16.2017.
- [13] Xin JW, Jiang YG. Long noncoding RNA MALAT1 inhibits apoptosis induced by oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in human brain microvascular endothelial cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1225-1234. DOI: 10.3892/etm.2017.4095.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.017.
- [15] George PM, Steinberg GK. Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments[J]. *Neuron*, 2015, 87(2): 297-309. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.041.
- [16] Pei L, Shang Y, Jin H, et al. DAPK1-p53 interaction converges necrotic and apoptotic pathways of ischemic neuronal death[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(19): 6546-6556. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5119-13.2014.
- [17] Deng YH, He HY, Yang LQ, et al. Dynamic changes in neuronal autophagy and apoptosis in the ischemic penumbra following permanent ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(7): 1108-1114. DOI: 10.4103/1673-5374.187045.
- [18] Xu Q, Deng F, Xing Z, et al. Long non-coding RNA C2dat1 regulates CaMKII δ expression to promote neuronal survival

- through the NF- κ B signaling pathway following cerebral ischemia[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2173. DOI: 10.1038/cddis.2016.57.
- [19] Yan H, Yuan J, Gao L, et al. Long noncoding RNA MEG3 activation of p53 mediates ischemic neuronal death in stroke[J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 191-199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.017.
- [20] Nicholls SJ, Pisaniello AD, Kataoka Y, et al. Lipid pharmacotherapy for treatment of atherosclerosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(8): 1119-1125. DOI: 10.1517/14656566.2014.904287.
- [21] Li P, Ruan X, Yang L, et al. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(3): 455-467. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.004.
- [22] Cui M, Xiao Z, Wang Y, et al. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(5): 846-857. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1192.
- [23] Huang S, Lu W, Ge D, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2172-2183. DOI: 10.1080/15548627.2015.1106663.
- [24] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [25] Rosso C, Samson Y. The ischemic penumbra: the location rather than the volume of recovery determines outcome[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(1): 35-41. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000047.
- [26] Widgerow AD. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment[J]. *Ann Plast Surg*, 2014, 72(2): 253-260. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31825c089e.
- [27] 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. DOI: 10.1111/
- acel.12940.
- [28] Aprea J, Calegari F. Long non-coding RNAs in corticogenesis: deciphering the non-coding code of the brain[J]. *EMBO J*, 2015, 34(23): 2865-2884. DOI: 10.15252/embj.201592655.
- [29] 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. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005669.
- [30] Ramos AD, Andersen RE, Liu SJ, et al. The long noncoding RNA Pnky regulates neuronal differentiation of embryonic and postnatal neural stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 439-447. DOI: 10.1016/j.stem.2015.02.007.
- [31] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- [32] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352. DOI: 10.1038/nature12986.
- [33] Galupa R, Heard E. X-Chromosome Inactivation: A Crossroads Between Chromosome Architecture and Gene Regulation[J]. *Annu Rev Genet*, 2018, 52: 535-566. DOI: 10.1146/annurev-genet-120116-024611.
- [34] Pircher A, Bakowska-Zywicka K, Schneider L, et al. An mRNA-derived noncoding RNA targets and regulates the ribosome[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1): 147-155. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.02.024.
- [35] Feng SD, Yang JH, Yao CH, et al. Potential regulatory mechanisms of lncRNA in diabetes and its complications[J]. *Biochem Cell Biol*, 2017, 95(3): 361-367. DOI: 10.1139/bcb-2016-0110.

(收稿日期: 2019-05-24)

(本文编辑: 戚红丹)