

## . 综 述 .

## lncRNA 在颅脑损伤中作用机制的研究进展

赵小云 胡博玄 刘子华 刘红朝

【摘要】颅脑损伤(TBI)是最常见的获得性脑损伤,具有病情复杂、致残率和病死率高、生活质量差与经济负担重等特点。早期、快速、准确地诊断TBI对积极有效指导临床治疗和判断预后起到至关重要的作用。近年来,研究发现长链非编码RNA(lncRNA)在TBI中发挥着多种生物学作用,能够作为TBI早期诊断、判断疾病发展与预后的一种新型标志物。本文对目前与TBI相关lncRNA作用机制的新进展进行综述。

【关键词】颅脑损伤;长链非编码RNA;生物标志物;治疗

【文章编号】1009-153X(2024)10-0624-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1\*5

#### Research progress on the mechanism of lncRNA in traumatic brain injury

ZHAO Xiao-yun<sup>1</sup>, HU Bo-xuan<sup>2</sup>, LIU Zi-hua<sup>2</sup>, LIU Hong-chao<sup>2</sup>. 1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China; 2. Department of Neurosurgery, Xinhua Hospital Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine/Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Wuhan 430015, China

【Abstract】Traumatic brain injury (TBI) is the most prevalent acquired brain injury, featuring complex conditions, high disability and mortality rates, poor quality of life, and heavy economic burden. Early, rapid, and accurate diagnosis of TBI is of vital importance for actively and effectively guiding clinical treatment and determining prognosis. In recent years, it has been discovered that long non-coding RNAs (lncRNAs) exert various biological functions in TBI and can serve as a novel biomarker for the early diagnosis, disease development, and prognosis of TBI. This paper presents a review of the recent advancements in the mechanism of lncRNAs associated with TBI.

【Key words】Traumatic brain injury; Long non-coding RNA(lncRNA); Biomarkers; Treatment

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)具有致残率高、病死率高、治疗费用高与生活质量低的特点,是全世界亟需重点关注的健康和社会经济问题。临床上,TBI的检查手段主要有颅脑CT、MRI、彩色多普勒超声等,但存在检查时间长、器官结构及病变显示有限、诊断主观性强、受部分容积效应影响等局限性。TBI生物标志物研究逐渐深入并趋向应用于临床,为TBI的诊断、监测及评估提供了重要的辅助手段。目前,与TBI相关的标志物主要有常规生化标志物(血糖、C反应蛋白、降钙素、同型半胱氨酸等)与脑组织损伤类标志物(S100B、NSE、GFAP等)。深入研究TBI后生物分子标志物的变化及其规律,有助于弥补传统诊断方式的不足,为TBI后续治疗提供新的临床理论依据和线索<sup>[1]</sup>。TBI相关基因组学

研究也是TBI走向精准医疗的重要靶向思路之一。最近有研究发现TBI在发生发展过程中产生大量与DNA、RNA相关的新兴生物分子标志物,如长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),即使在TBI的早期,这些标志物就可以在血清和脑脊液中检测到,其敏感性和特异性比影像学检查更具优势。

lncRNA是指从基因组产生的长度大于200个核苷酸的转录本,具有广泛的生物学功能。研究表明,lncRNA是中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的重要调节因子,可能成为诊断、评估、治疗和预后判断的关键生物标志物之一<sup>[2,3]</sup>。目前,TBI具体的病理机制尚不明确,但研究表明TBI的发生发展与神经兴奋性毒性、异常氧化应激、神经炎症、细胞凋亡、血脑屏障损伤及血管生成等生理病理过程密切相关<sup>[4,5]</sup>。lncRNAs与TBI的研究迄今为止还相对较少,其具体参与TBI的发生发展过程也尚不清楚。本文对目前与TBI相关lncRNA作用机制的新进展进行综述。

#### 1 TBI后脑组织lncRNA的表达变化

lncRNA在脑组织中具有特定的表达谱,在CNS

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.10.012

基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(jx4b42)

作者单位:430000 武汉,湖北中医药大学(赵小云);430015 武汉,湖北中医药大学附属新华医院/湖北省中西医结合医院神经外科(胡博玄、刘子华、刘红朝)

通信作者:刘红朝,Email:liuhongchao838@163.com

的发育和 CNS 疾病发生发展中发挥着独特作用。TBI 后,大量 lncRNA 异常表达<sup>[6]</sup>。Zhong 等<sup>[7]</sup>运用 TBI 小鼠模型发现 TBI 后 24 h 损伤部位周围皮层许多 lncRNA 和 mRNA 发生显著改变,与炎症反应、免疫反应、神经代谢及血管生成等病理学机制相关。Wang 等<sup>[8]</sup>对大鼠 TBI 后海马 lncRNA 进行微阵列分析发现 lncNR002704、lnc ENSRN00000062543、lnc Zfas 等 271 个 lncRNAs 表达有显著差异。这些异常表达的 lncRNAs 可能通过炎症、细胞周期和细胞凋亡的相关通路参与神经炎症反应、细胞凋亡、细胞坏死、DNA 转录等生理病理学过程以调节继发性损伤。非编码核富集转录体 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, Neat1) 是一种 lncRNA,是副核的形成和维持的主要成分,TBI 后表达出现显著变化,TBI 后 24 h,损伤部位周围的大脑皮层中 Neat1 的表达约为正常脑组织的 3 倍<sup>[9,10]</sup>。生长停滞特异性蛋白 5 (growth arrest-specific transcripts 5, GAS5) 是一种在生长停滞细胞中丰富的 lncRNA。临床研究表明,GAS5 在重型 TBI 中表达与 TBI 损伤的严重程度及预后存在相关性,提示血浆 GAS5 的表达量可能作为 TBI 诊断和预后判断的潜在新生物学标志物<sup>[6]</sup>。

2 lncRNA 与 TBI 后炎症反应

炎症反应被认为是 TBI 常见且重要的病理机制,在此过程中有小胶质细胞、星形胶质细胞与 T 细胞等细胞等参与,抑制小胶质细胞活化和神经炎症会阻碍 TBI 的发展进程<sup>[11]</sup>。lncRNA 通过介导神经炎症参与 TBI 后许多病理生理过程。同源异型框 A11 反义 RNA (homeobox A11 antisense RNA, HOXA11-AS) 是 lncRNA 家族的成员。动物实验表明其过表达促进促炎因子白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的分泌,抑制 miR-121-3p 表达和激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,促进星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,从而加重脑水肿、细胞凋亡及神经功能缺损,而 TBI 后神经炎症的加重可能是通过“miR-124-30-MDK”信号通路来调节<sup>[12]</sup>。Liu 等<sup>[13]</sup>发现 lnc KCNQ1OT1 基因座转录而来的反义 RNA (KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1) 表达水平在 TBI 造模后第 7 d 达到峰值,通过沉默 KCNQ1OT1 表达能够靶向调节 miR-873-5p/TRAF6/p38/NF- $\kappa$ B 信号通路,促进脑组织小胶质细胞 M2 极化与 M1 极化,抑制外泌体分泌,抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、p38、髓样分

化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 的表达,进而降低小胶质细胞神经炎症,起到神经保护作用。lncRNA HOX 基因座转录而来的反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 在活化的小胶质细胞中高表达,进一步研究构建的 TBI 细胞模型在 9 h 内对 lncRNA HOTAIR 的干扰可以通过促进泛素连接酶 1 介导的 MYD88 泛素化、TLR4 和离子钙结合适配分子 1 的表达水平以抑制小胶质细胞活化和炎症因子释放<sup>[14]</sup>。Meng 等<sup>[15]</sup>发现脂多糖诱导的小胶质细胞培养的母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 表达量显著增加,会加剧小胶质细胞激活和炎症反应,并呈现时间及剂量依赖性。通过降低 lncRNA MEG3 表达量可以负向调节下游靶标 miR-7a-5p,调控下游蛋白 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (Cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase 1)、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平,抑制小胶质细胞活化与异常炎症反应。

3 lncRNA 与 TBI 后神经细胞凋亡

lncRNA 不仅与细胞异常炎症反应存在关联,也从多方面、多靶点、多通路参与细胞凋亡过程。细胞凋亡是一种由多因素诱导,多机制重叠而触发细胞内预存死亡程序的细胞主动性的死亡方式。促炎症因子 (如 IL6、IL-1 $\beta$ 、IL10、TNF- $\alpha$ 、NLRP3)、促凋亡因子 (Bax、Caspase 家族、NF- $\kappa$ B、Fas) 的大量产生引起终末产物的大量堆积<sup>[16-18]</sup>。神经细胞凋亡的加重,可以诱发 CNS 组织损伤及脑血管重构,并影响脑神经系统结构的完整性,从而导致一系列 CNS 疾病发生。小鼠 TBI 模型动物实验显示,下调 lncRNA 锌指反义 1 (zinc finger antisense 1, ZFAS1) 在 TBI 造模后 1、3 d 小鼠运动功能增强,CNS 损伤的严重程度和脑积水都得到改善,表明沉默 lncRNA ZFAS1 后可改善 TBI 小鼠的神经功能、运动功能和记忆功能。在沉默 lncRNA ZFAS1 的小鼠脑组织 TUNEL 阳性细胞数量下降,促凋亡相关蛋白 Bax、Caspase3 表达水平下调,提示 lncRNA ZFAS1 可以靶向调控细胞凋亡而缓解 TBI 诱导的小鼠脑损伤<sup>[19]</sup>。He 等<sup>[20]</sup>发现 NF- $\kappa$ B 相互作用的 lncRNA 可以与直接靶向 NLRX 的 miR-195 竞争结合,促进神经元增殖、抑制细胞凋亡来改善神经元损伤。有研究表明,lncRNA H19 基因座转录而来的反义 RNA (H19 transcript antisense RNA,

lncRNA H19)与缺血缺氧的环境具有直接关联。沉默 lncRNA H19 作用于 H19-miR-19a-Id2 轴以调控下游 miR-19a 和 DNA 结合/分化抑制剂 2 的双重竞争性相互作用,可促进 TBI 模型缺氧缺血条件下的神经元凋亡<sup>[21]</sup>。Neat1 可能对 TBI 后的细胞凋亡发挥重要调节作用。动物实验证实沉默 Neat1 可导致凋亡相关因子 Caspase3 和 TNF- $\alpha$  显著升高。同时,贝沙罗汀作为类维生素 AX 受体的选择性激动剂可在 TBI 后对细胞凋亡起到神经保护作用,贝沙罗汀可上调 lncRNA Neat1 表达水平,抑制细胞凋亡和炎症,从而使小鼠在 TBI 后更好地恢复功能<sup>[9,10]</sup>。

4 lncRNA 与 TBI 后氧化应激反应

氧化应激与 TBI 的发生发展可能存在密切联系。在缺氧、血管闭塞等条件下,可能出现激活细胞内外调节途径、生物膜脂质过氧化、蛋白变性、Ca<sup>2+</sup>稳态失衡、线粒体内电子传递链功能异常,氧化-抗氧化动态平衡失调,活性氧过度生成,激活下游 Caspase 级联反应,加速细胞死亡<sup>[22, 23]</sup>。lncRNA-AK046375 是 TBI 后变化最显著的 lncRNA 之一。细胞实验发现,lncRNA AK046375 通过螯合 miR-491-5p 以增加金属硫蛋白-2(metallothionein 2, MT2)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达水平,而降低丙二醛的含量。沉默 lncRNA-AK046375 后氧化应激相关指标如 GSH、SOD、MT2 和 CAT 等的表达均显著降低,而过表达后这些指标则显著上调,但随着时间的推移,lncRNA-AK046375 与各氧化应激指标含量间并未出现显著的线性变化关系<sup>[24]</sup>。有关 lncRNA 通过改善细胞内氧化应激水平参与 TBI 进程的研究还处于起步阶段,有待进一步实验验证。

5 lncRNA 与 TBI 后血脑屏障损伤与血管生成

血脑屏障是由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、细胞间的紧密连接、完整的基膜以及神经胶质膜构成,由此将血液与大脑内环境分隔,调节分子物质的流入与流出。血脑屏障特性的改变是不同 CNS 疾病病理和进展的重要组成部分。血脑屏障功能障碍可能是 TBI 发生的潜在因素。TBI 环境下,血脑屏障异常损伤可能与紧密连接功能障碍、周细胞损伤、星形胶质细胞损伤等病理过程密切相关,并出现不同程度的脑水肿或脑肿胀<sup>[25]</sup>。另一方面,血管生成也是 TBI 后神经修复与再生的关键因素。成熟

脑微血管内皮细胞,特别是内皮尖端和杯状细胞,参与血管生成的各个步骤。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)表达能够介导血管生成与血管再生,改善血脑屏障功能障碍,具有神经营养和神经保护活性,促进 TBI 的康复<sup>[26]</sup>。有研究表明,lncRNA 钾电压门控通道亚家族 Q 成员 1 (voltage-gated K ion channel KCNQ1, KCNQ1)在 TBI 后血脑屏障通透性的调控中发挥作用。Liu 等<sup>[27]</sup>发现体外造模 24 h 内人类肺腺癌转移相关转录本 1 (lncRNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, lnc MALAT1)在星形胶质细胞和小胶质细胞中的表达显著降低,但其表达水平与时间并无线性关联。lnc MALAT1 能够激活神经营养因子血管生成素 1(angiopoietin-1, Ang1)的表达和促进血管生成,改善 TBI 模型小鼠的认知缺陷。一些药物如替莫唑胺可通过调节 lncRNA 发挥调节血脑屏障功能的作用<sup>[28]</sup>。此外,TBI 的严重程度与凝血功能紊乱存在一定程度关联,包括血小板数目及功能障碍、内源性促凝与抗凝因子变化。血脑屏障异常改变导致循环微粒增加,是凝血因子级联反应发生的主要原因,从而引发凝血功能紊乱,加剧疾病发展<sup>[29]</sup>。目前,针对 lncRNA 通过保护血脑屏障、促进血管生成以改善 TBI 的研究仍缺乏确切的证据,其是否能够成为治疗 TBI 的有效靶点仍有待进一步研究。

6 lncRNA 与 TBI 后缺氧反应

缺血缺氧反应在 TBI 的发生发展中起到重要作用。临床研究显示 TBI 后出现缺氧反应,通常是由脑灌注不足和继发性缺血引起的<sup>[30]</sup>。TBI 会损害脑灌注和血氧饱和度,升高颅内压,进而导致神经元死亡,并出现各种感知与运动功能障碍<sup>[31]</sup>。有研究表明缺氧因子家族(hypoxia-inducible factors, HIFs)是 TBI 中的关键因子<sup>[32]</sup>。脑细胞处于缺血缺氧状态不仅会影响血管生成,还会导致异常炎症反应及细胞凋亡。实验研究发现,lncRNA BC088414 的过表达可增加肾上腺素能受体  $\beta$ 2 抗体(adrenergic receptor beta 2, Adrb2)和 Caspase6 的表达以促进细胞凋亡,其表达水平在 TBI 后 24 h 到达高峰,从而加重缺氧缺血条件下神经细胞损伤<sup>[32]</sup>。Zhao 等<sup>[33]</sup>发现 GAS5 在缺氧缺血性损伤的脑组织内呈过表达,并在第 7 天达到峰值,通过沉默 lncRNA GAS5 能够靶向 miR-23a 以降低下游细胞凋亡相关因子和 Caspase7 的表达水平,减少脑梗死面积,一定程度的促进神经功能恢复。



7 展望

lncRNA 作为调节 CNS 疾病转录调控能力的生物标志物受到越来越多的关注。目前关于 lncRNA 对 TBI 的具体作用机制的研究处于起步阶段,仍存在许多不足:第一,目前的研究多为 TBI 中 lncRNA 表达的变化及其多维相互作用上,但其作为竞争性内源 RNA 的功能及表达谱全面分析研究较少;第二,迄今为止尚无 TBI 临床血液样本中 lncRNA 表达水平改变的相关检测数据;第三,大多数研究只关注继发性损伤的细胞模型,但是体外及临床实验相对稀缺,其验证功能不够强大;第四,目前的研究只能单向体现 lncRNA 在 TBI 模型中的变化,暂时无法精确地体现 lncRNA 在 TBI 病程进展中完整峰值动态变化过程。

总之,lncRNA 已被公认为在 TBI 中起到至关重要的作用,并有可能成为诊断、评估、治疗和预测 TBI 的潜在生物标志物。未来的研究应侧重于 lncRNA 的具体机制、功能作用及临床实验,以便研发 TBI 的靶向治疗。

**【利益冲突声明】:**本文不存在任何利益冲突。  
**【作者贡献声明】:**赵小云查阅文献、撰写文章;胡博玄、刘子华参与修改文章;刘红朝审校文章。

【参考文献】

[1] WU X, WEI H, WU JQ. Coding and long non-coding gene expression changes in the CNS traumatic injuries [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(2): 123-143.

[2] WANG H, ZHENG X, JIN J, *et al.* LncRNA MALAT1 silencing protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through miR-145 to regulate AQP4 [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 40-52.

[3] GUO Y, YANG JH, HE Y, *et al.* Protocatechuic aldehyde prevents ischemic injury by attenuating brain microvascular endothelial cell pyroptosis via lncRNA Xist [J]. Phytomedicine, 2022, 94(1): 153849-153858.

[4] ZHENG L, PANG Q, XU H, *et al.* The neurobiological links between stress and traumatic brain injury: a review of research to date [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9519-9546.

[5] KHELLAF A, KHAN DZ, HELMY A. Recent advances in traumatic brain injury [J]. J Neurol, 2019, 266(11): 2878-2889.

[6] LEI J, ZHANG X, TAN R, *et al.* Levels of lncRNA GAS5 in plasma of patients with severe traumatic brain injury: correlation with sys-

temic inflammation and early outcome [J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3319-3328.

[7] ZHONG J, JIANG L, CHENG C, *et al.* Altered expression of long non-coding RNA and mRNA in mouse cortex after traumatic brain injury [J]. Brain Res, 2016, 1646: 589-600.

[8] WANG CF, ZHAO CC, WENG WJ, *et al.* Alteration in long non-coding rna expression after traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(13): 2100-2108.

[9] ZHONG J, CHENG C, LIU H, *et al.* Bexarotene protects against traumatic brain injury in mice partially through apolipoprotein E [J]. Neuroscience, 2017, 343(2): 434-448.

[10] ZHONG J, JIANG L, HUANG Z, *et al.* The long non-coding RNA Neat1 is an important mediator of the therapeutic effect of bexarotene on traumatic brain injury in mice [J]. Brain Behav Immun, 2017, 65(10): 183-194.

[11] XU Y, ZHOU LQ, QIN C, *et al.* Effect of heterogeneous activation of microglia on brain endothelial cells after ischemic stroke [J]. Neural Inj Func Reconstr, 2022, 17(10): 591-592, 616.

许瑶,周罗绮,秦川,等.缺血性卒中后小胶质细胞的异质性活化对脑内皮细胞的作用[J].神经损伤与功能重建,2022,17(10):591-592,616.

[12] LI XL, WANG B, YANG FB, *et al.* HOXA11-AS aggravates microglia-induced neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(5): 1096-1105.

[13] LIU N, SUN H, LI X, *et al.* Downregulation of lncRNA KCNQ10T1 relieves traumatic brain injury induced neurological deficits via promoting "M2" microglia polarization [J]. Brain Res Bull, 2021, 171(6): 91-102.

[14] CHENG S, ZHANG Y, CHEN S, *et al.* LncRNA HOTAIR participates in microglia activation and inflammatory factor release by regulating the ubiquitination of myd88 in traumatic brain injury [J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(1): 169-177.

[15] MENG J, DING T, CHEN Y, *et al.* LncRNA-Meg3 promotes Nlrp3-mediated microglial inflammation by targeting miR-7a-5p [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90(1): 107141-107150.

[16] ZHANG CH, SHENG JQ, SARSAIYA S, *et al.* The anti-diabetic activities, gut microbiota composition, the anti-inflammatory effects of Scutellaria-coptis herb couple against insulin resistance-model of diabetes involving the toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237(6): 202-214.

[17] WANG S, HE B, HANG W, *et al.* Berberine alleviates Tau hyperphosphorylation and axonopathy-associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 65(4): 1385-1400.

[18] SUN Q, ZENG QC, CHEN YQ, *et al.* Long intergenic noncoding RNA p21 suppresses the apoptosis of hippocampus neurons in streptozotocin-diabetic mice by sponging microRNA-221 through upregulation of FOS [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 21113-21125.

[19] FENG J, ZHOU Z, FENG R, *et al.* Silencing long non-coding RNA zinc finger antisense 1 restricts secondary cerebral edema and neuron injuries after traumatic brain injury [J]. Neurosci Lett, 2021, 756(6): 135958-135963.

[20] HE B, CHEN W, ZENG J, *et al.* Long noncoding RNA NKILA transferred by astrocyte-derived extracellular vesicles protects against neuronal injury by upregulating NLRX1 through binding to miR-195 in traumatic brain injury [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(6): 8127-8145.

[21] XIAO Z, QIU Y, LIN Y, *et al.* Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(11): 3585-3600.

[22] ZHANG S, XUE R, GENG Y, *et al.* Fisetin prevents HT22 cells from high glucose-induced neurotoxicity via PI3K/Akt/CREB signaling pathway [J]. Front Neurosci, 2020, 14(3): 241-252.

[23] GOCMEZ SS, AHIN TD, YAZIR Y, *et al.* Resveratrol prevents cognitive deficits by attenuating oxidative damage and inflammation in rat model of streptozotocin diabetes induced vascular dementia [J]. Physiol Behav, 2019, 201(3): 198-207.

[24] TANG W, CHAI W, DU D, *et al.* The lncRNA-AK046375 upregulates metallothionein-2 by sequestering miR-491-5p to relieve the brain oxidative stress burden after traumatic brain injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(2): 8188404-8188430.

[25] SULHAN S, LYON KA, SHAPIRO LA, *et al.* Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: pathophysiology and potential therapeutic targets [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 19-28.

[26] SKOLD MK, GERTTEN C, SANDBERG AC, *et al.* VEGF and VEGF receptor expression after experimental brain contusion in rat [J]. J Neurotrauma, 2005, 22(3): 353-367.

[27] LIU H, WEI Z, SUN X, *et al.* MALAT1 improves functional recovery after traumatic brain injury through promoting angiogenesis in experimental mice [J]. Brain Res, 2022, 1775(1): 147731-147740.

[28] GAO Z, XU J, FAN Y, *et al.* PDIA3P1 promotes temozolomide resistance in glioblastoma by inhibiting C/EBPβ degradation to facilitate proneural-to-mesenchymal transition [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 223-244.

[29] MIDURA EF, JERNIGAN PL, KUETHE JW, *et al.* Microparticles impact coagulation after traumatic brain injury [J]. J Surg Res, 2015, 197(1): 25-31.

[30] GAJAVELLI S, KENTARO S, DIAZ J, *et al.* Glucose and oxygen metabolism after penetrating ballistic-like brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(5): 773-780.

[31] ZHOU H, WANG X, CHENG R, *et al.* Analysis of long non-coding RNA expression profiles in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage [J]. J Neurochem, 2019, 149(3): 346-361.

[32] LOPEZ ME, JARQUIN M, SANCHEZ LA, *et al.* Decoding aging: understanding the complex relationship among aging, free radicals, and GSH [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(10): 3970860-3970871.

[33] ZHAO F, QU Y, LIU J, *et al.* Microarray profiling and co-expression network analysis of lncRNAs and mRNAs in neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage [J]. Sci Rep, 2015, 5(9): 13850-13861.

(2023-08-28 收稿, 2023-11-25 修回)

(上接第 623 页)

[30] GOLLEDGE J, CLANCY P, MAGUIRE J, *et al.* The role of tenascin C in cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(1): 19-28.

[31] SUZUKI H, NAKATSUKA Y, YASUDA R, *et al.* Dose-dependent inhibitory effects of cilostazol on delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(4): 381-388.

[32] FUJINAGA K, ONODA K, YAMAMOTO K, *et al.* Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia by inhibiting tenascin-C synthesis and smooth muscle cell proliferation in free artery grafts [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128(3): 357-363.

[33] NAKATSUKA Y, KAWAKITA F, YASUDA R, *et al.* Preventive effects of cilostazol against the development of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2017, 127(2): 319-326.

[34] SHARIFI BG, LAFLEUR DW, PIROLA CJ, *et al.* Angiotensin II regulates tenascin gene expression in vascular smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 1992, 267(33): 23910-23915.

[35] YAMAMOTO K, DANG QN, KENNEDY SP, *et al.* Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation: role of reactive oxygen species [J]. J Biol Chem, 1999, 274(31): 21840-21846.

(2022-10-06 收稿, 2024-02-04 修回)