

lncNEAT1 通过 ceRNA 网络调控细胞氧化应激损伤的机制与研究进展

张翰之¹, 陈雯¹, 梁启惠¹, 丁胜勇^{1,2}, 吴海萃³

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院药理学部, 山东 济南 250011;

3. 山东中医药大学附属医院生殖与遗传科, 山东 济南 250011)

摘要:细胞氧化应激深度参与调控细胞增殖、炎症反应及程序性死亡(如凋亡、铁死亡、自噬)等关键病理生理过程。长链非编码 RNA 核旁斑组装转录本 1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, lncNEAT1)是细胞应激反应的关键调控因子,其表达受氧化应激诱导,同时又通过竞争性内源性 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)等分子机制反馈调控氧化应激水平,二者间的双向调控关系构成疾病发生发展的关键环节。lncNEAT1 在调控氧化还原稳态过程中具有双重效应,呈现出取决于细胞类型和病理环境的加剧或改善效应。本文总结了氧化应激调控 lncNEAT1 表达,详细阐述了 lncNEAT1 通过 ceRNA 网络吸附微小 RNA(microRNA, miRNA),进而调控活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、影响关键转录因子[如核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、信号转导和转录激活因子-3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)]活性及干预谷胱甘肽(glutathion, GSH)合成等通路,促进或改善氧化应激与细胞氧化损伤的机制与研究进展。深入理解 lncNEAT1 与氧化应激之间的调控网络,有望为心脑血管、神经、生殖系统等相关疾病的发病机制与靶向治疗提供新策略。

关键词:核旁斑组装转录本 1;氧化应激;竞争性内源性 RNA;活性氧;核因子 E2 相关因子 2

中图分类号:R329.2

文献标志码:A

Research progress on the mechanism of lncNEAT1 in regulating cellular oxidative stress *via* the ceRNA network

ZHANG Hanzhi¹, CHEN Wen¹, LIANG Qihui¹, DING Shengyong^{1,2}, WU Haicui³

(1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China;

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China;

3. Department of Reproduction and Genetics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China)

Abstract: Cellular oxidative stress plays critical roles in regulating key pathophysiological processes, including cell proliferation, inflammatory responses, and programmed cell death (e.g., apoptosis, ferroptosis, and autophagy). Recent studies have revealed that the long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 (lncNEAT1) serves a pivotal function in cellular stress responses. The expression of lncNEAT1 is induced under oxidative stress; in turn, it modulates oxidative stress levels via molecular mechanisms such as the competitive endogenous RNA(ceRNA) pathway. This bidirectional regulatory interplay constitutes a pivotal link in disease development and progression. lncNEAT1 exerts a dual role in regulating redox homeostasis, either exacerbating or alleviating effects depending on the cell type and pathological context. This review outlines how oxidative stress regulates lncNEAT1 expression and details the mech-

收稿日期:2025-10-10

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274573);山东省自然科学基金(ZR2021MH255, 2023QE331);山东省泰山学者工程项目(tsqn202103182)

通信作者:吴海萃。E-mail:wuhaicui@sducm.edu.cn

丁胜勇。E-mail:dsy200501@126.com

anisms by which lncNEAT1 functions as a ceRNA to sponge microRNA (miRNA), thereby modulating oxidative stress and cellular damage. These mechanisms include regulating reactive oxygen species (ROS) production, modulating the activity of key transcription factors (e.g., Nrf2, NF-κB, STAT3), and interfering with glutathione (GSH) synthesis. A deeper insight into the regulatory network between lncNEAT1 and oxidative stress is expected to provide novel strategies for elucidating pathogenesis, identifying diagnostic biomarkers, and developing targeted therapies for oxidative stress-related diseases affecting the cardiovascular, cerebrovascular, nervous, and reproductive systems.

Key words: lncNEAT1; Oxidative stress; Competitive endogenous RNA; Reactive oxygen species; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

氧化-抗氧化体系是维持细胞内氧化还原平衡的关键机制^[1]。氧化体系主要包括超氧阴离子、过氧化氢(H₂O₂)、羟基自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS),抗氧化体系则主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶,以及干预谷胱甘肽(glutathione, GSH)等非酶抗氧化剂^[2]。氧化应激是细胞内 ROS 等过量积聚导致抗氧化体系防御失衡的状态,其特征性表现为脂质、蛋白质和核酸等生物大分子的广泛氧化修饰,并生成以丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)等为代表的活性氧化终产物,进而介导细胞结构与功能的损伤^[3-4]。

长链非编码 RNA (long no-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个 nt、通常不编码蛋白质的 RNA 分子,通过染色质修饰、RNA 滞留、蛋白质捕获等机制参与基因调控、细胞分化、疾病发生等生理病理过程^[5]。ceRNA 机制表现为不同 RNA 分子通过共享相同的 miRNA 结合位点,以“分子海绵”形式竞争性结合 miRNA,从而解除 miRNA 对其靶基因的抑制,构建复杂的调控网络以调节基因表达^[6-9]。近年来,lncNEAT1 在氧化应激相关疾病的研究中受到广泛关注。作为重要的核富集性 lncRNA,氧化应激诱导 lncNEAT1 表达,lncNEAT1 通过 ceRNA 机制海绵 miRNA 的活性,调控影响下游氧化应激相关基因表达,进而影响氧化应激进程与疾病发生发展(图 1)。

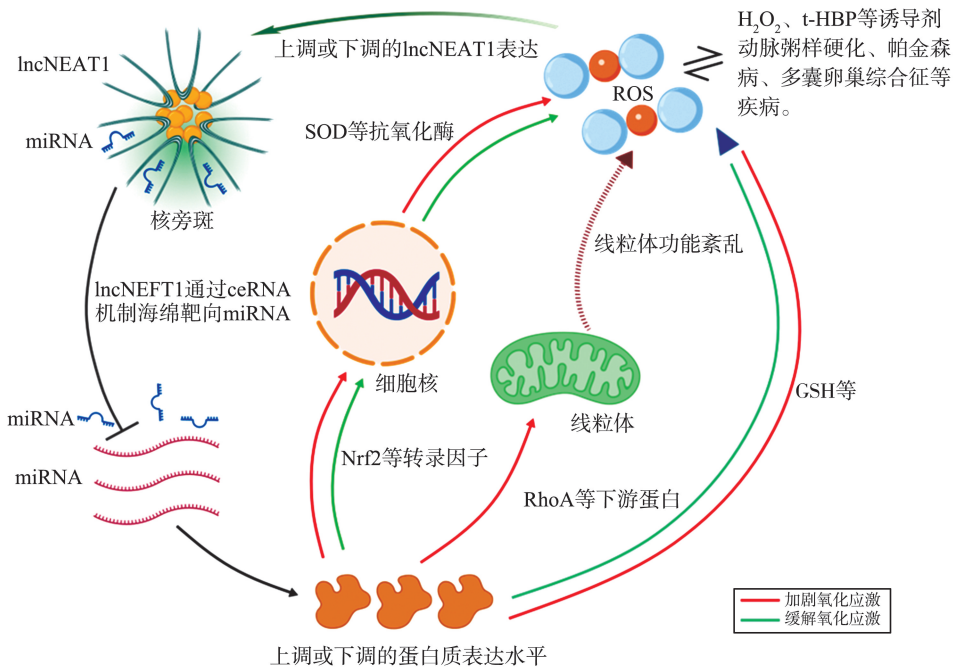


图 1 lncNEAT1 与细胞氧化应激相互作用的 ceRNA 机制
Figure 1 The ceRNA mechanism of lncNEAT1 in its interaction with cellular oxidative stress

本文总结并梳理了 lncNEAT1 参与氧化应激相关细胞过程的 ceRNA 机制,包括细胞增殖、炎症反应、铁死亡、凋亡等,阐释 lncNEAT1 介导的氧化应

激调控通路,探索其作为疾病诊断标志物和治疗靶点的前景,以期为中心血管、神经退行性和生殖等氧化应激相关疾病等发病机制及治疗靶点研究提供新策略。

1 lncNEAT1 的结构与功能

lncNEAT1 是一类在哺乳动物细胞核中高丰度表达的 lncRNA。在人类基因组中,它位于 11 号染色体(11q13.1),存在 NEAT1-1(3.7 kb)和 NEAT1-2(23 kb)两种转录本形式,两者具有相同的转录起点和 5'端序列,但 3'端存在差异。NEAT1-2 作为分子骨架驱动核旁斑的组装,并在隔离蛋白/RNA、介导 DNA 损伤应答等过程中发挥功能;NEAT1-1 更多扮演调控因子角色。两者在功能上高度协同,共同构成精巧而协调的调控系统^[10-11]。lncNEAT1 是组成核旁斑骨架结构的核心组分,并与超过 40 种 RNA 结合蛋白协同作用,启动核旁斑组装和维持其完整性^[12]。核旁斑是细胞内进行基因表达和调控的关键场所,其多种功能与调控机制需要 lncNEAT1 参与,如 RNA 滞留、蛋白质捕获、调节 miRNA 前体加工以及与 miRNA 的相互作用等,进而调控基因的转录、剪接、表达、RNA 稳定性及翻译。具体表现为 lncNEAT1 与蛋白质相互作用,驱动液-液相分离,启动核旁斑的组装、影响蛋白翻译^[13];与 RNA 相互作用,影响 RNA 表达^[11-14];与线粒体相互作用,参与 DNA 损伤修复^[15-16]。其中,ceRNA 机制是 lncNEAT1 实现其基因表达转录后调控的核心途径之一。

2 氧化应激诱导 lncNEAT1 表达

2.1 氧化应激对 lncNEAT1 的诱导

研究证明,在 H_2O_2 、叔丁基过氧化氢(*tert*-butyl hydroperoxide, tBHP)、氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)等经典途径建立、模拟体外氧化应激模型中,氧化应激调控了 lncNEAT1 的表达。

2.1.1 lncNEAT1 在 H_2O_2 诱导的细胞氧化应激中的调控

H_2O_2 作为细胞内主要的内源性 ROS 来源,广泛用于诱导体外氧化应激,0.01 mol/L 到 0.4 mol/L 浓度常被用作病理生理相关条件模拟氧化应激、诱导细胞损伤^[16]。

主动脉瘤由血管平滑肌氧化应激损伤引起细胞凋亡、合成胶原蛋白和弹性蛋白能力下降,主动脉壁变性导致^[17]。人血管平滑肌细胞 HVSMC 经 50 和 200 mol/L H_2O_2 处理后,ROS、MDA 水平提高,SOD 含量降低,细胞增殖明显降低,细胞凋亡、炎症加剧。lncNEAT1 上调 2.0 倍、3.9 倍,而在转染

si-NEAT1 敲低 lncNEAT1 后减轻了 H_2O_2 诱导的细胞损伤。腹主动脉瘤患者外周血 lncNEAT1 上调 3.46 倍,分离的组织平滑肌细胞较邻近正常组织上调 2.6 倍^[18]。

急性心肌梗死中,心肌细胞损伤通常由于 ROS 过度积累、铁代谢失调等病理因素引起^[19]。利用 H_2O_2 诱导永生化心肌细胞 H9c2 模拟缺氧条件下的氧化应激损伤, H_2O_2 处理显著降低细胞迁移和增殖能力,增加细胞凋亡,增强 caspase-3 活性。lncNEAT1 表达随 H_2O_2 浓度升高而上调,转染 sh-NEAT1 抑制其表达促进细胞增殖,而转染 p-EX-NEAT1 过表达则抑制增殖。此外,临床样本分析显示心绞痛、心肌梗死、心衰患者血浆中 lncNEAT1 表达均上调,其中以心衰患者 lncNEAT1 表达最高,呈现与心肌细胞损伤程度的相关性^[20]。缺氧条件下小鼠心肌细胞 HL-1 和急性心肌梗死小鼠血清中,lncNEAT1 和 Fe^{2+} 的表达均升高且呈现正相关,并伴随氧化应激标志物水平升高^[21]。

氧化应激中 ROS 等导致晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LEC)的凋亡,加速晶状体混浊与白内障发展。人 LEC 细胞系 SRA01/04 暴露于 200 μ mol/L H_2O_2 建立体外白内障模型,lncNEAT1 表达水平上调,LEC 活力下降、凋亡增多,转染 lncNEAT1-siRNA 抑制其表达后减轻细胞凋亡^[22]。

移植的干细胞在疾病相关的持续氧化应激和炎症环境中存活不足或功能受损限制其治疗效果。0.4 mM H_2O_2 诱导人脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)72 h 后,线粒体绿色示踪染色(mito-tracker green staining)显示断片增多,凋亡增加,脂质过氧化标志物 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)呈现剂量依赖性增加,lncNEAT1 表达下调,DNA 修复能力降低(如复制蛋白 A2 表达降低)。转染 NEAT1-siRNA 后细胞复制蛋白 A2 表达降低,核旁斑中 NEAT1-1 和 NEAT1-2 下调。线粒体 ROS 爆发导致信号通路和线粒体功能损伤,破坏 lncNEAT1 的表达和核旁斑的形成^[16]。

2.1.2 lncNEAT1 在 t-BHP 诱导的细胞氧化应激中的调控

t-BHP 作为一种强氧化剂,通过生成 ROS 诱导细胞氧化应激,作为经典诱导剂广泛用于模拟氧化损伤及评估保护策略。氧化应激导致的内皮细胞异常迁移、增殖、凋亡等功能障碍与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)进展密切相关。t-BHP 处理的人脐静脉内皮细胞 HUVEC 中 lncNEAT1 的表达增加,转染 pcDNA3.1-NEAT1 增加 HUVEC 增殖、

迁移,但降低凋亡率、caspase-3 活性,血管生成能力提升^[23]。此外,临床上 AS 患者血清中 lncNEAT1 明显升高^[24-25]。

2.1.3 lncNEAT1 在 ox-LDL 诱导的细胞氧化应激中的调控

ox-LDL 是 AS 的主要危险因素,作为氧化应激产物还能通过氧化修饰、炎症激活、内皮损伤等多途径驱动加剧氧化应激、AS 斑块产生^[26]。在 ox-LDL 处理人主动脉内皮细胞 HAEC、人脐静脉内皮细胞 HUVEC 模拟的氧化应激、AS 模型中,lncNEAT1 表达明显上升。转染 si-NEAT1 下调 lncNEAT1 表达可降低 ox-LDL 诱导的增殖并引发细胞凋亡^[24]。ox-LDL 诱导人巨噬细胞 THP-1 呈现剂量依赖性和时间依赖性的凋亡过程,lncNEAT1 表达上调。转染 NEAT1-siRNA 可以明显降低细胞脂质摄取,抑制细胞凋亡、泡沫细胞形成,降低 IL-6、TNF- α 等细胞因子和炎症发生^[27]。

2.1.4 lncNEAT1 在高糖诱导的细胞氧化应激中的调控

高糖通过诱导线粒体功能障碍、激活 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)及抑制抗氧化系统而引发氧化应激。在人 LEC 细胞系 HLEB3 中,经 30 mmol/L 葡萄糖的高糖诱导后,ROS 水平、Caspase-3 活性升高,SOD 和 CAT 活性、Bcl-2 蛋白表达降低,细胞活力明显下降,凋亡增加,lncNEAT1 表达上调。转染 NEAT1-siRNA 逆转了上述变化,表现为细胞活力升高,凋亡率下降。同时,氧化应激是糖尿病与其并发症发展的重要驱动因素。相同浓度高糖处理小鼠肾小球系膜细胞 SV40 MES13 后,细胞呈现典型的氧化应激特征如 MDA 水平升高、SOD 活性降低,以及增殖标志物 c-myc 上调、细胞凋亡率降低、炎症和纤维化加剧等,lncNEAT1 水平呈现时间依赖性上调。转染 NEAT1-siRNA 则抑制 MDA 产生和细胞增殖、提高 SOD 活性^[28]。临床研究表明,糖尿病患者血清 SOD1 等抗氧化酶活性降低,外周血单核细胞 lncNEAT1 表达上调、细胞内和线粒体 ROS 升高^[29]。

2.2 氧化应激诱导 lncNEAT1 表达的调控机制

lncNEAT1 表达受转录调控、细胞内信号传导、翻译后修饰、表观遗传等调控。转录因子和 RNA 结合蛋白等通过改变基因转录活性、RNA 稳定性和 RNA 剪接,在转录和转录后水平调控表达^[30]。相对于 lncNEAT1 参与氧化应激的调控,氧化应激调控 lncNEAT1 表达的相关机制研究较少。

H₂O₂ 诱导人脐带 MSC 72 h 后,线粒体转录因

子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达降低,RNA 测序技术(RNA sequencing, RNA-seq)分析、qPCR 确定 lncNEAT1 为 TFAM 缺失而影响的主要下游基因之一,TFAM-siRNA 降低 lncNEAT1 表达。进一步研究表明氧化应激时线粒体 ROS 爆发导致 TFAM 等线粒体蛋白下调,进而通过转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 调控 lncNEAT1 的表达而影响其介导的核旁斑形成和 DNA 修复通路,从而共同促进干细胞衰老和死亡。给予线粒体靶向抗氧化剂(Mito-TEMPO)可有效改善氧化应激^[16]。

组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化(trimethylation of lysine 4 on histone H3 protein subunit, H3K4me3)是一种高度保守的转录激活型表观遗传标记,lncRNA 启动子区富含 H3K4me3,提示其表达受此表观遗传标记的调控^[31]。C57BL/6 小鼠经缺血/再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)处理后,铁代谢紊乱(Fe³⁺/Fe²⁺水平升高)、GSH 含量降低、lncNEAT1 表达水平升高,H3K4me3 和赖氨酸甲基转移酶 2A (lysine methyltransferase 2A, KMT2A)蛋白水平增加。采用氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)处理心肌细胞 HL-1 体外模拟心肌 I/R 损伤,慢病毒载体转染敲低 KMT2A 能够降低损伤诱导的 H3K4me3 水平和 lncNEAT1 表达,提示 KMT2A 上调导致的 H3K4me3 修饰增加激活了 lncNEAT1 表达^[32]。氧化应激状态产生的 ROS 通过激活 KMT2A 增加 H3K4me3 修饰,并调控抗氧化转录因子 Nrf2^[33]。

缺氧条件下培养的永生化骨髓来源巨噬细胞 iBMDM 中,lncNEAT1、缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factors-2 α , HIF-2 α)水平升高,HIF-2 α 介导的转录激活诱导其表达^[34]。此外,表观遗传修饰调控 lncNEAT1 的转录后稳定性。小鼠 AS 模型、人 U2OS 细胞系等 DNA 损伤应答(DNA damage response)研究结果显示,表观遗传修饰酶 RNA 甲基转移酶 3、甲基转移酶 14 增加 lncNEAT1 的 N6-甲基腺苷(mA)修饰水平^[35-36]。

3 lncNEAT1 参与细胞氧化应激调控的 ceRNA 机制

氧化应激是细胞内 ROS 与抗氧化体系在时间、空间和功能(信号/损伤)上相互影响的动态、复杂过程。研究表明,在氧化应激调控中,lncNEAT1 通过 ceRNA 机制表现出促进细胞氧化应激损伤和缓

解细胞氧化应激损伤的双重作用。

3.1 lncNEAT1 促进细胞氧化应激损伤的 ceRNA 机制

3.1.1 血液循环系统疾病

H₂O₂ 处理人血管平滑肌细胞 HVSMC 后,结合 Encori 数据库生物信息学分析,采用双荧光素酶报告基因实验(dual-luciferase reporter assay, DLRA)、RNA 免疫沉淀实验(RNA Immunoprecipitation, RIP)、挽救实验(rescue experiment, RE)等方法验证,显示 lncNEAT1 可直接结合 miR-30d-5p 并抑制其表达,解整合素金属蛋白酶 10(A disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10)是 miR-30d-5p 的靶标,lncNEAT1 通过海绵吸附 miR-30d-5p 从而间接调控 ADAM10 的表达。该调控过程最终影响脂质过氧化过程,导致 ROS、MDA 的累积。临床上,主动脉瘤患者外周血 miR-30d-5p 下调(约 0.5 倍),ADAM10 mRNA 和蛋白水平均上调,ADAM10 与 miR-30d-5p 表达呈负相关、与 lncNEAT1 呈正相关^[18]。

过度的氧化应激和异常的炎症反应可导致血管内皮细胞、巨噬细胞细胞损伤、功能障碍,从而促进 AS 发展。在 t-BHP 处理的人脐静脉内皮细胞 HUVEC、高脂饲料饲喂的 ApoE^{-/-} 小鼠血清中均观察到 lncNEAT1 表达增加、miR-181d-5p 表达降低;转染 pcDNA3.1-NEAT1 后,miR-181d-5p 表达进一步下降,同时细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 3(cyclin-dependent kinase inhibitor 3, CDKN3)表达上调。生物信息学分析数据显示 lncNEAT1 与 miR-181d-5p 结合,DLRA 证明 lncNEAT1 靶向 miR-181d-5p,并负向调节其在 HUVEC 中的表达,RIP、miR-181d-5p 下拉实验等证明 miR-181d-5p 能够结合 lncNEAT1 和 CDKN3,调控细胞周期、细胞迁移能力、血管内皮细胞损伤,从而参与 AS 相关病理过程^[23]。

ox-LDL 处理人主动脉内皮细胞 HAEC、人脐静脉内皮细胞 HUVEC 细胞模型相关研究证明 lncNEAT1 分别通过 miR-638/PGK1/AKT/mTOR 通路、miR-30c-5p/TCF7 通路调节氧化应激、细胞增殖与凋亡^[24]。通过生物信息学分析、RIP、DLRA 等,确定 HAEC 中 lncNEAT1 作为 ceRNA 直接结合 miR-638,上调其靶标磷酸甘油酸激酶 1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1),从而激活下游通路,阻断 ox-LDL 诱导的增殖并促进凋亡。利用 StarBase3.0 和 TargetScan 预测 lncRNA 和 miRNA 的靶标,结合 DLRA 等验证 HUVEC 中 lncNEAT1 靶向 miR-30c-

5p 进而抑制转录因子 7(transcription factor 7, TCF7)表达水平。临床 AS 患者血清中 lncNEAT1、PGK1 表达上升,miR-638 下降降低;同时 miR-30c-5p 下调,lncNEAT1 与 miR-30c-5p 呈负相关^[24]。此外,ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞中 lncNEAT1 增加、miR-342-3p 下降。经生物信息学分析预测,RIP、DLRA 等研究证实 miR-342-3p 是 lncNEAT1 的下游靶点,通过吸附 miR-342-3p 抑制其对下游炎症因子 IL-6、TNF- α 等负向调控,加剧炎症反应和细胞凋亡^[27]。

铁死亡作为一种以脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡形式^[37-38]。铁死亡是心肌缺血相关疾病中重要病理环节,在急性心肌梗死中铁代谢紊乱和 ROS 过度积累等导致心肌细胞损伤,Fe²⁺ 离子的蓄积进一步加剧了氧化应激和铁死亡的恶性循环^[19,39]。对于缺氧条件下(1% O₂, 5% CO₂ 和 94% N₂)培养的小鼠心肌细胞 HL-1,DLRA、RIP 等证实 lncNEAT1 作为 ceRNA 负调控 miR-450b-5p,miR-450b-5p 直接靶向酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthase long-chain family member 4, ACSL4),加速脂质过氧化,促进铁死亡。沉默 lncNEAT1 则通过上述通路提高 GSH 活性和细胞存活率,降低 ROS、MDA 和 Fe²⁺ 水平,减轻氧化应激和心肌铁死亡^[21]。在小鼠急性心肌梗死模型(结扎心脏左前降支冠状动脉 18 h)中,左心室注射 NEAT1-siRNA 可通过上述通路有效改善心肌缺血,缩小心肌梗死面积并增强心功能。在 H₂O₂ 诱导 H9c2 模型中,生物信息学分析、DLRA 等表明 miR-129-5p 是 lncNEAT1 的直接靶点。上调的 lncNEAT1 通过下调 miR-129-5p 激活 PI3K/AKT/mTOR 通路而加重氧化应激、细胞凋亡,降低细胞增殖;转染质粒过表达 lncNEAT1 可进一步增强 H₂O₂ 诱导的细胞损伤。临床数据显示心衰患者血浆 lncNEAT1 与 miR-129-5p 水平呈负相关^[20]。另外,在心肌梗死大鼠模型和缺氧诱导的 H9c2 细胞中,利用 StarBase 预测、DLRA 等证实 lncNEAT1 可靶向调控 miR-136。损伤的心肌组织和细胞 lncNEAT1 表达升高,通过 miR-136 调控 ERK1/2 加剧氧化应激及炎症水平、降低左室射血分数^[40]。

心肌 I/R 损伤是围术期心脏手术的重要挑战,涉及氧化应激等多重复杂的分子机制。lncNEAT1 等 lncRNA 通过海绵、调节 miRNA 等多种信号通路参与 I/R,其水平变化与急性心肌梗死的诊断和预后密切相关,显示出超过传统生物标志物的潜力临床价值^[41]。Rui 等^[42] 利用小鼠 I/R 模型,采用

DLRA等证明 lncNEAT1 通过海绵吸附 miR-140 调节进而调控 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog gene family, member A, RhoA)表达。RhoA 参与调控线粒体的形态与分布,促进 NOX 的组装和激活。激活的 NOX 催化 NADPH 氧化产生 ROS,过度积累的 ROS 则进一步诱发线粒体功能障碍,加剧心肌损伤^[43]。利用慢病毒载体转导过表达 lncNEAT1 可加重小鼠心肌细胞损伤;七氟烷通过下调 lncNEAT 和 RhoA、上调 miR-140 进而抑制氧化应激、减少心肌梗死面积^[42]。

3.1.2 神经系统疾病

脑部 I/R 损伤通过促进 ROS 产生而引发氧化应激、炎症反应和脑功能障碍,导致缺血性脑卒中等严重损伤。PI3K/Akt 通路通过磷酸化激活 Nrf2, Nrf2 作为经典的抗氧化转录因子可与抗氧化相关基因启动子结合并调控其转录^[44-45]。在大脑中动脉闭塞建立的 I/R SD 大鼠模型中,通过 Inbase v.2 数据库分析预测、DLRA 等证实 lncNEAT1 通过海绵 miR-214-3b,从而解除对 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)的抑制,进而使 PI3K/Akt 通路失活,最终加重氧化应激状态和脑梗死状况^[46]。

七氟烷作为常用吸入麻醉药,可诱发氧化应激及神经元损伤,导致术后认知功能障碍。研究表明七氟烷通过干扰线粒体电子传递链、调控活性氧调节蛋白 1 等方式促进 ROS 生成^[47-48]。18 月龄 SD 大鼠经七氟烷吸入诱导(浓度 3%,3 h)后,水迷宫试验证明出现认知功能障碍,海马组织 lncNEAT1 中表达上调;沉默 lncNEAT1 则减轻认知损害和海马神经元损伤。对原代海马神经元的进一步研究显示七氟烷通过上调 lncNEAT1,抑制 Nrf2/ARE/HO-1 加剧氧化应激和细胞凋亡^[49]。在 HT22 细胞中,七氟烷同样引起 ROS 升高和抗氧化酶活性降低,而敲低 lncNEAT1 可缓解上述变化。DLRA、RE 等证实 lncNEAT1 可通过吸附 miR-298-5p 上调丝氨酸-精氨酸蛋白激酶 1 (serine-arginine protein kinase 1, Srpkl),从而增强七氟烷的神经毒性^[50]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)神经退行性疾病伴随着大脑细胞应对氧化应激和炎症能力的普遍下降^[51]。Maazouzi 等绘制了 AD、PD 等 miRNA 调控网络,确定 miR-22、miR-146a 和 miR-182-5p 等^[52]是调节氧化应激、炎症过程的关键 miRNA,并与 lncNEAT1 等 lncRNAs 存在广泛的海绵作用。 β 淀

粉样蛋白 1-42 (amyloid-beta 1-42peptide, A β 1-42)诱导的小鼠 AD 模型、海马神经干细胞中 lncNEAT1 表达增加。DLRA、RNA 下拉实验等证实 lncNEAT1 通过 miR-291a-3p 促进 Ras 癌基因家族成员 Rab22a (member RAS oncogene family Rab22a, Rab22a)的转录和翻译,从而激活调控炎症反应的 NF- κ B 信号,加剧 AD 进程。给与小鼠 20 mg/kg 丹参酮 II A (Tanshinone IIA,一种丹参提取物)后通过抑制 lncNEAT1/miR-291a-3p/Rab22a 轴和下游 NF- κ B 信号传导,改善脑组织中神经元形态异常与数量减少的混乱状态,提高 SOD 和 GSH 升高,同时降低 ROS、MDA 和 IL-6、IL-1 β 水平^[53]。

PD 患者脑组织黑质中 lncNEAT1 的表达升高^[54]。1-甲基-4-苯基吡啶 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+) 诱导的多巴胺能神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞、人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 模型中均观察到 lncNEAT1 表达上调,并伴随氧化损伤(MDA 升高、SOD 降低)、炎症反应及细胞凋亡加剧。通过 DLRA、RE 等证实 SK-N-SH 细胞中上调的 lncNEAT1 可通过 ceRNA 机制作用于 miR-1277-5p 进而调控 ARHGAP26 导致神经元损伤^[55];同时,还可作为 miR-212-5p 的分子海绵调节 RAB3A 相互作用蛋白(RAB3A-interacting protein, RAB3IP)表达,敲低其表达则抑制细胞凋亡、炎症^[56]。在 SH-SY5Y 中,lncNEAT1 通过靶向 miR-124 导致神经元损伤,沉默则抑制了细胞凋亡、促进细胞存活^[57];还可通过 miR-124-3p/PDE4B 轴加重细胞损伤^[58]。

3.1.3 呼吸系统疾病

既往研究表明,急性肺损伤(aute lung injury, ALI)的发生与过度氧化应激、炎症反应和细胞凋亡激活密切相关。脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)通过诱导 ROS 生成和炎症因子活化而引发细胞氧化应激,进而加剧细胞与组织损伤。在 LPS 诱导人肺泡上皮 HPAEpiC 细胞模拟的 ALI 中,氧化应激水平、lncNEAT1 水平和肺泡上皮细胞炎症因子均升高。敲除 lncNEAT1 可通过 miR-424-5p 调节 MAPK14,改善线粒体功能、促进抗氧化酶表达,减少 ROS 产生,进而减轻 LPS 诱导的细胞损伤^[59]。在 LPS 处理的 C57BL/6 小鼠肺组织中,生物信息学分析构建了 lncNEAT1、miR-21-5p、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)与 C-X-C 模式趋化因子配体 5(C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5)组成的 ceRNA 网络。LPS 增加了人肺腺癌基底上皮细胞 A549 和 ALI 小鼠 lncNEAT1、CXCL5 和 MMP9 的表达,降低 miR-21-5p 水平。

IncNEAT1 作为 ALI 中控制肺上皮炎症反应的潜在靶点,参与肺部氧化应激和炎症反应的调控^[60]。

呼吸机造成的肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI) 是机械通气的常见并发症,其发生于机械通气导致肺组织氧化应激密切相关。在气管切开连接呼吸机建立的 C57BL/6 小鼠 VILI 模型中,肺组织内 IncNEAT1 表达上调。生物信息学分析和进一步研究证明 IncNEAT1 通过 ceRNA 机制与 miR-20b 竞争性结合,从而解除对 STAT3 的抑制而间接促进其表达^[61]。STAT3 作为调控炎症和增殖的关键转录因子,通过调控抗氧化酶表达,或通过 Nrf2、NF- κ B 通路参与氧化应激^[62-64]。沉默 IncNEAT1 可以促进肺泡巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎 M2 型转换,降低 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子表达,从而减轻氧化应激和肺损伤^[61]。

3.1.4 泌尿系统疾病

LPS 处理人肾小管上皮细胞模拟急性肾损伤模型中,ROS 和 MDA 含量、Bcl-2 表达升高,GSH 含量、Bax 表达和 SOD 活性降低。沉默 IncNEAT1 可通过 miR-93-5p/TXNIP 轴部分逆转上述指标,减轻凋亡和氧化应激对细胞的损伤^[65]。

草酸钙 (calcium oxalate, CaOx) 肾钙质沉着症的核心病理过程表现为草酸代谢紊乱 $\rightarrow$ 晶体沉积 $\rightarrow$ 氧化应激/炎症 $\rightarrow$ 纤维化。乙醛酸构建的 CaOx 小鼠模型中,肾组织出现 CaOx 晶体沉积后 IncNEAT1 表达上调。小鼠体内实验和体外人近端肾小管上皮细胞株 HK-2 实验表明,IncNEAT1 通过靶向抑制 miR-130a-3p 间接上调干扰素调节因子 1 的表达,进而激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,损伤线粒体功能,表现为 SOD2 水平降低,MDA、NOX、4-HNE 水平升高,最终加剧疾病进程^[66]。在庆大霉素 [100 mg/(kg·d),连续 8 d,腹腔注射] 诱导的 Wistar 大鼠急性肾损伤模型中,肾脏组织 IncNEAT-1 上调 7.4 倍,miR-22-3p 下调 83%。IncNEAT1 与 MDA 呈正相关、与 GSH 呈负相关;miR-22-3p 与 GSH 水平呈正相关、与 MDA 呈负相关,同时 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 呈现统计学意义的升高。生物信息学与实验支持 IncNEAT1 通过吸附 miR-22-3p,调控 TLR4/IL-1 β 及最终靶点 MyD88/NF- κ B,在氧化应激、炎症反应中发挥关键作用。此外,甜菜红素 (betanin, CAS 7659-95-2) 作为在多种疾病中得到广泛研究的天然植物化学物质,25 mg/(kg·d) 给与 28 d 后 IncNEAT1 表达较庆大霉素模型组下降 47%,miR-22-3p 上调 3 倍,TLR4 明显下降,显示出良好的抗氧化活性和应用前景^[67]。

链脲佐菌素腹腔注射 C57BL/6 模拟的小鼠糖尿病肾病 (diabetes nephropathy, DN) 模型中,尿糖、尿白蛋白和 8-羟基-2'-脱氧鸟苷排泄水平明显升高,IncNEAT1、神经胶质瘤病理相关蛋白 2 (glioma pathogenesis related-2, GLIPR2) mRNA 和蛋白水平上调,miR-423-5p 下调。结合生物信息学数据库 StarBase,采用 DLRA、RIP 和 RNA 下拉实验证实 IncNEAT1 通过吸附 miR-423-5p、调控 GLIPR2 进而促进高糖诱导的 DN 进展。同时,临床样本分析显示,相对于健康志愿者,DN 患者血清、肾组织标本中 IncNEAT1 表达明显上调、miR-423-5p 下调,IncNEAT1 表达与 miR-423-5p 水平呈负相关^[28]。此外,LPS 诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 中,IncNEAT1 上调、细胞活力减低、凋亡增加,miR-129-5p 表达降低。生信分析和后续实验验证,IncNEAT1 海绵 miR-129-5p 进而调控 Wnt/-catenin 参与损伤过程^[68]。

3.1.5 消化系统疾病

氧化应激是慢性炎性肝病 [如非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)] 病理进程中的重要驱动因素^[69]。Saleh 等^[70] 总结得出 NAFLD 患者血清中 IncNEAT1 表达升高,并提出 IncNEAT1 参与相关疾病的 ceRNA 机制。游离脂肪酸处理 HepG2 细胞和 LO2 细胞建立的 NAFLD 细胞模型中,IncNEAT1、c-Jun 和固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) 表达升高、miR-139-5p 表达下降。IncNEAT1 通过吸附 miR-139-5p 调节 c-Jun/SREBP-1c 轴促进肝细胞脂质积聚。反之,沉默 IncNEAT1 则抑制脂质积聚^[71]。

在结直肠癌的研究中,采用 AOM-DSS (氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM), 葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS)) 建立小鼠模型,给与 5-氟尿嘧啶后加剧 ROS 的产生并降低 GPx、SOD 等活性和表达,IncNEAT1 进一步上调。利用生物信息学分析,研究提出包括 IncNEAT1/miR-132-3p/FN1 等参与结直肠癌氧化应激进程的 ceRNA 新机制。分子对接方法计算显示,生物活性化合物 β -葡聚糖与纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1) 之间具有良好亲和力。后续实验证实富含 β -葡聚糖的绣球菌提取物以及运动训练,可下调模型小鼠 IncNEAT1 表达,减轻氧化应激损伤,同时激活 NOX 以增强 ROS 生成,呈现改善和增强化疗的良好效果^[72]。

Zhang 等^[73] 关于肝癌细胞系 HEK293T 和 HepG2 的研究证明,IncNEAT1 作为 ceRNA 通过竞争性结合 miR-362-3p 促进肌醇加氧酶 (myo-inositol

oxygenase, MIOX)表达,继而降低 NADPH 和 GSH 水平、促进 ROS 生成。敲低 lncNEAT1 抑制 MDA、ROS 和 Fe^{2+} 的积累。经 Erastin 和 RSL3(两种诱导铁死亡小分子化合物)处理后,细胞中 lncNEAT1、MIOX 上调,miR-362-3p 下调。将转染 lncNEAT1 载体的 HepG2 细胞接种到 7 周龄免疫缺陷雌性裸鼠左后腹侧,腹腔给予 Erastin 或 RSL3 处理 20 d 后,免疫组织化学、原位杂交分析显示移植瘤组织内 4-HNE、MIOX 表达增加,miR-362-3p 降低,展现出诱导细胞铁死亡作为 lncNEAT1 高表达肝细胞癌患者潜在治疗策略的希望。

3.1.6 生殖系统疾病

卵巢功能依赖于氧化还原平衡的精细调控,氧化应激是其老化和功能障碍共同的潜在机制。Tatone 等^[74]构建的卵巢抗氧化剂 ceRNA 网络分析表明,卵巢内有 10 个 miRNA、包括 lncNEAT1 在内的 5 个 lncRNA、5 个 mRNA 构成相互作用网络,21 种抗氧化酶对应的 miRNA 与 lncRNA 构成靶向关系。lncNEAT1 更针对超氧化物活性,并预测其中 lncNEAT1/miR-377-3p/SOD1 通路通过调控抗氧化活性与卵泡发育、卵巢储备功能等相关。

越来越多的研究和证据表明,卵巢组织中 lncRNA 异常表达、氧化应激、ceRNA 机制与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的发病密切相关。PCOS 患者血清和通过脱氢表雄酮注射建立的 PCOS 小鼠模型中 lncNEAT1 和含溴结构域蛋白 3(bromodomain-containing protein 3, BRD3)高水平表达,而 miR-324-3p 低水平表达。模型小鼠转染 NEAT1-siRNA 可上调 miR-324-3p,减轻代谢紊乱缓解、卵巢病理变化。Wu 等^[75]证明 lncNEAT1 通过吸附 miR-324-3p、上调 BRD3 加剧 PCOS 表型。此外,ceRNA 网络数据支持 lncNEAT1 通过海绵 miR-30d-5p 增加雄激素受体、卵泡抑素和胰岛素受体底物-2 表达,上述分子在 PCOS 患者血液中亦呈现相应变化,并且肥胖与非肥胖患者间存在统计学差异。受试者特征曲线分析显示,lncNEAT1 可作为 PCOS 的潜在早期诊断标志物,与 miR-30d-5p 结合效率最高^[76]。Huang 等^[77]利用 Gene expression Omnibus 数据库,通过加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA),确定乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、miR-92b-3p、lncNEAT1 等氧化应激、自噬、凋亡相关基因在卵巢 PCOS 功能障碍中发挥相当重要作用,构建 lncNEAT1/miR-212-3p/BRCA1、lncNEAT1/miR-132-3p/BRCA1 等多因子

网络。通过 RNA-seq 评估卵巢颗粒细胞转录组表达谱,确认 PCOS 患者存在和分析预测结果一致的差异表达基因(differential expressed gene, DEG)。奶牛卵巢卵泡囊肿与人类 PCOS 及其相似,均表现出 TGF- β /SMAD、PI3K-Akt 和氧化应激信号等通路紊乱的鲜明特征,囊性卵泡中 lncNEAT1 等非编码 RNA 失调(上调)。通过构建整合 RNA 作用网络,确定了与炎症、氧化应激相关的关键 lncRNA、miRNA 及靶基因,如 lncNEAT1、miR-18a-5p、PTEN 等^[78]。综上,lncNEAT1 展现出作为 PCOS 潜在治疗靶点和生物标志物的前景。

研究表明,lncNEAT1 可调控 GSH 前体生成而参与氧化应激调节。在先兆子痫(preeclampsia, PE)的发病中,胎盘血流和氧合不足引起的氧化应激是重要致病因素之一。Senousy 等^[79]采用生物信息学分析,筛选出 lncNEAT1、H19 等与 PE 相关的氧化还原敏感 lncRNAs,并确定其共同靶向 miR-29b/SLC3A1 轴。PE 患者血清 lncNEAT1、H19 和溶质载体家族 3 成员 1(solute carrier family 3 member 1, SLC3A1)mRNA 表达下调,miR-29b 上调,且 SLC3A1 与 miR-29b 呈负相关。miR-29b 参与多种疾病的氧化应激调控,SLC3A1 下调影响 GSH 合成的关键前体半胱氨酸的摄取,进而降低的 GSH 从头合成,加剧氧化应激^[79-80]。

3.1.7 其他疾病

人 LEC 细胞系 SRA01/04 暴露于 H_2O_2 后,miR-124-3p 呈现与 lncNEAT1 升高相反的下调趋势,死亡相关蛋白激酶 1(death-associated protein kinase 1, DAPK1)表达升高。通过生物信息学预测、DLRA 等验证 lncNEAT1 可通过吸附 miR-124-3p 上调 DAPK1,进而调控 LEC 凋亡^[22]。腹腔注射链脲佐菌素诱导的糖尿病性白内障的 SD 模型大鼠中,晶状体混浊评分均升高,晶状体组织 lncNEAT1、10-11 易位蛋白 1(ten-eleven translocations 1, TET1)mRNA 表达升高、miR-204-5p 表达降低(相对表达水平为 2.14、2.23、0.19)^[81]。高糖处理的 HLEB3 细胞中也呈现类似趋势:lncNEAT1、miR-204-5p、TET1 mRNA 相对表达水平为 2.18、0.20、2.21,RNA 下拉实验、RIP 与 DLRA 等靶向验证 lncNEAT1 调控并下调 miR-204-5p,通过 miR-204-5p/TET1 通路影响细胞氧化损伤、细胞凋亡和炎症进程。尾静脉注射 NEAT1-siRNA 可通过上调 miR-204-5p 抑制 TET1 表达,从而减轻 LEC 损伤、晶状体混浊^[81]。

银屑病是常见的慢性炎症性皮肤病。银屑病

皮损组织中 lncNEAT1 表达明显升高,且与疾病严重程度评分及炎症因子水平呈正相关。IL-17 诱导人永生化角质形成细胞 HaCaT 后, lncNEAT1、STAT3 mRNA 上调, miR-485-5p 下调。DLRA 等验证 lncNEAT1、miR-485-5p、STAT3 之间的靶向调控关系,提示 lncNEAT1 海绵吸附 miR-485-5p,调控 STAT3 表达进而参与银屑病进展。同时,中医药防治银屑病具有悠久历史,以清热凉血解毒为组方原则研制的犀地凉血方显示良好疗效。实验表明,犀地凉血方煎煮液灌胃给予大鼠,采集的含药血清干预 HaCaT 后,细胞增殖被抑制、凋亡增加, lncNEAT1、STAT3 表达下调, miR-485-5p 上调,作用机制与 lncNEAT1/miR-485-5p/STAT3 轴有关^[82]。

氧化应激作为类风湿关节炎的重要病理因素之一,参与其病理发展。其中,ROS 导致的滑膜内组织中的成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synovocyte, FLS) 异常活化、增殖、凋亡失衡、侵袭及促炎特性是关节损伤的核心机制之一,滑膜炎炎症应激微环境同时引起谷氨酰胺、氧等代谢变化。临床来源的 FLS 体外实验显示, lncNEAT1 上调, miR-338-3p 下调,谷氨酰胺摄取和谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 活性增加。 lncNEAT1 的沉默和 miR-338-3p 的过表达抑制谷氨酰胺的代谢,并促进 H₂O₂ 诱导的 FLS 细胞凋亡。生物信息学分析、DLRA、RNA 下拉试验、RE 等证明, lncNEAT1 作为内源性 ceRNA 海绵 miR-338-3p,继而调控 GLS 表达,影响谷氨酰胺代谢,调控 FLS 的增殖和凋亡进程^[83]。

此外,氧化应激是导致 MSC 移植后早期损失的主要因素之一, MSC 中 TFAM 缺失伴随的 lncNEAT1 减少部分源于线粒体-ATF2 轴的破坏^[16]。老化的骨髓 MSC 表现出异常的自我更新和谱系分化特性,更倾向于分化为脂肪细胞而不是成骨细胞进而导致骨-脂肪平衡失调及进行性骨量流失。老年志愿者 (62~79 岁) 人下颌骨来源的 MSC 表现出 SIRT3/SOD 通路低表达、ATF2 激活的 lncNEAT1 高表达。生物信息学分析、DLRA 等证明, lncNEAT1 作为老化骨髓 MSC 中骨-脂肪分化的关键调控开关,通过吸附 miR-27b-3p,上调 Bcl-2/腺病毒 E1B 19kDa 结合蛋白 3 样蛋白 (BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3-like, BNIP3L)、BMP2 诱导蛋白激酶 (BMP2-inducible protein kinase, BMP2K) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPARG) 的表达,进而分别调控线粒体功能和成骨/成脂分化命运。尾静脉注射 Neat1-siRNA (100 nmol/L,

每周一次,连续 6 周) 给与 18 月龄老年小鼠, miR-27b-3p 上调, BNIP3L、BMP2K 和 PPARG 等下调,股骨骨量增加、骨髓脂肪堆积减少。 lncNEAT1 通过协调线粒体功能与干细胞多能性维持调控骨髓 MSC 的谱系命运,靶向抑制 lncNEAT1 在骨髓微环境中的应用代表了治疗年龄相关性骨质疏松症的新策略^[84]。

3.2 lncNEAT1 改善细胞氧化应激损伤的 ceRNA 机制

3.2.1 消化系统疾病

口腔鳞状细胞癌患者肿瘤组织中溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5) 上调。SLC1A5 通过调节细胞谷氨酰胺代谢、抗氧化功能,介导肿瘤进展,其高表达是不良的预后因素。对癌症基因组图谱头颈部鳞状细胞癌数据集 (Cancer Genome Atlas -head and neck squamous cell carcinoma) 的生物信息学分析,显示肿瘤组织中 lncNEAT1、SLC1A5 上调, miR-125b-5p 下调。在头颈部鳞状细胞癌细胞系 FaDu、OECM1 中,利用 DLRA、RE 等证实:高表达的 lncNEAT1 作为 miR-125b-5p 的分子海绵抑制其活性,促进 SLC1A5 激活和表达,从而抑制铁死亡并增加谷氨酰胺摄取,促进 GSH 合成,降低氧化应激。相反,敲低 lncNEAT1 则抑制 SLC1A5 表达^[85]。

3.2.2 循环系统疾病

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 的发生机制涉及能量代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等机制。OGD/R 常用于模拟缺血性脑损伤的细胞和动物模型,Zhou 等^[86]利用 OGD/R (氧葡萄糖剥夺 4 h,再氧合 24 h) 处理小鼠小胶质细胞 BV-2 后,细胞 ROS 和 MDA 增加, SOD 降低,炎症小体相关蛋白因子 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域 3 (NOD like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 增加, lncNEAT1 表达降低。生物信息学分析、DLRA、染色质免疫沉淀等证明 lncNEAT1 通过 ceRNA 机制抑制 miR-10b-5p,进而上调 B 细胞淋巴瘤 6 蛋白 (B-cell lymphoma 6 protein, BCL6),减轻 OGD/R 诱导的细胞损伤。转染 pcDNA-lncNEAT1 质粒后过表达的 lncNEAT1 通过上述通路降低 ROS 和 MDA 生成,增加 SOD 活性,抑制 IL-1 β 分泌和炎症小体激活,从而影响 CIS 预后。

基于巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 对心血管系统的潜在保护作用,Chen 等^[87]研究证明 MIF 诱导的正常人脂肪来源 MSC 外泌体中 lncNEAT1 水平增加,外泌体

和经 H₂O₂ 处理的人诱导多能干细胞 (human induced pluripotent stem cells, hiPSC) 衍生的心肌细胞共同孵育后,转移至心肌细胞中的 lncNEAT1 通过 ceRNA 机制靶向作用于 miR-142-3p 并激活叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1),上调 SOD 等抗氧化酶,抑制氧化应激、发挥抗凋亡作用。外泌体的易获取性和良好的生物相容性,为基于 ceRNA 信号通路的外泌体介导的临床治疗指明了潜在的应用前景。

3.2.3 生殖系统疾病

氧化应激与早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI)、(premature ovarian failure, POF) 中卵母细胞、颗粒细胞凋亡及卵巢炎性微环境等有关。环磷酸腺苷注射诱导的 POI 模型 SD 大鼠中,MDA 升高,SOD、GSH 等降低,卵巢组织 lncNEAT1 表达下调,卵巢促凋亡标志物 miR-125a 上调。腹膜内移植大鼠股骨胫骨来源的骨髓 MSC 及其分泌体 (含有 lncNEAT1、Hotair-1 等) 后,miR-125a 下调。上调的 lncNEAT1 通过海绵 miR-125a 减轻卵巢细胞凋亡,表现为卵巢组织中 MDA 降低,CAT、SOD、GSH 等活性、抗凋亡因子增加,卵巢内分泌功能和组织结构得到改善^[88]。利用环磷酸腺苷注射给与 8 周龄 C57BL/6 小鼠建立的 POF 模型中,lncNEAT1 和斯钙素-2 (stanniocalcin-2, STC2) 下调、miR-654 上调。在环磷酸腺苷诱导的卵

巢颗粒细胞中,lncNEAT1 的过表达减少了凋亡和自噬,Bax 降低,Bcl-2 升高。DLRA、RIP 等证明 lncNEAT1 靶向吸附抑制 miR-654 表达,进而调控 STC2/MAPK 通路^[89]。

4 总结与展望

细胞氧化应激是驱动多种疾病发生发展的重要因素,其介导的细胞损伤已被广泛证实。研究表明,lncNEAT1 广泛参与心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病及其并发症等多种病理进程。作为核富集型 lncRNA,其表达受氧化应激调控,同时通过 ceRNA 机制与吸附多种 miRNA,进而调控下游抗氧化基因如 Nrf2、SOD 等、线粒体功能以及 GSH 水平等,影响 ROS 的生成与清除平衡,见表 1、图 1 (利用 BioGDP.com^[90] 绘制)。此外,lncNEAT1 还参与调节细胞凋亡、炎症反应、铁代谢及自噬等关键过程,通过与 Bax/Bcl-2、NF-κB、铁离子稳态及 mTOR/MAPK 等通路交互,协调氧化应激与多种细胞结局、死亡途径之间的交叉对话,显示出在氧化应激与细胞命运的网络中的枢纽作用和中枢节点地位。因此,深入理解、系统阐明氧化应激、ceRNA 网络、lncNEAT1 与炎症、铁代谢、凋亡、自噬等关键生物过程,是防治衰老、相关慢性疾病的关键策略之一。

表 1 lncNEAT1 参与细胞氧化应激调控的 ceRNA 机制
Table 1 ceRNA mechanisms of lncNEAT1 involved in the cellular oxidative stress regulation

系统	疾病/病变	动物模型/ 细胞模型/ ceRNA 相关 数据库	lncNEAT1 表达	对 lncNEAT1 的干预/ 干预对氧化 应激的影响	靶向 miRNA 与下游通路	结论的 支持强度	参考 文献
循环	主动脉瘤	H ₂ O ₂ 诱导人血管平滑肌细胞 HVSMC 氧化应激模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-30d-5p/ ADAM10	体外细胞 实验 ^Δ	[18]
	心肌梗死	H ₂ O ₂ 诱导永生化心肌细胞 H9c2 氧化应激模型	上调	过表达/ 加剧	miR-129-5p/ PI3K/Akt	体外细胞 实验 ^Δ	[20]
	心肌梗死	结扎左前降支冠脉 18 h 建立小鼠模型、缺氧条件培养小鼠心肌细胞 HL-1	上调	基因沉默/ 改善	miR-450b-5p/ ACSL4	体外细胞实验、 动物实验	[21]
	动脉粥样硬化	t-BHP 诱导人脐静脉内皮细胞 HUVEC 氧化应激模型、高脂饮食诱导 ApoE ^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化模型	上调	过表达/ 加剧	miR-181d-5p/ CDKN3	体外细胞实验、 动物实验	[23]
	动脉粥样硬化	ox-LDL 诱导人主动脉内皮细胞 HAEC 氧化应激模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-638/PGK1	体外细胞 实验 ^Δ	[24]
	动脉粥样硬化	ox-LDL 诱导人脐静脉内皮细胞 HUVEC 氧化应激模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-30c-5p/TCF7	体外细胞 实验 ^Δ	[25]

续表							
系统	疾病/ 病变	动物模型/ 细胞模型/ ceRNA 相关 数据库	lncNEAT1 表达	对 lncNEAT1 的干预/ 干预对氧化 应激的影响	靶向 miRNA 与下游通路	结论的 支持强度	参考 文献
神经	动脉粥样硬化	ox-LDL 诱导人巨噬细胞 THP-1 氧化应激模型	上调	基因沉默/改善	miR-342-3p	体外细胞实验	[24]
	心肌梗死	结扎左前降支冠脉构建大鼠模型、缺氧诱导人心肌 H9c2 模型	上调	基因沉默/改善	miR-136/ ERK1/2	体外细胞实验、 动物实验	[40]
	心肌梗死	缺血/再灌注建立小鼠模型、七氟烷吸入干预处理小鼠模型	上调	过表达/加剧 ○/改善	miR-140/RhoA	动物实验	[42]
	心肌疾病	暴露于 H ₂ O ₂ 的人诱导多能干细胞 (hiPSC) 衍生的心肌细胞		○/改善	miR-142-3p/ FOXO1	体外细胞 实验	[87]
	白内障	H ₂ O ₂ 诱导人晶状体上皮细胞系 SRA01/04 氧化应激模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-124-3p/ DAPK1	体外细胞 实验	[22]
	白内障	高糖诱导晶状体上皮细胞模型、腹腔注射链脲佐菌素诱导糖尿病性白内障 SD 大鼠模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-204-5p/ TET1	体外细胞实验、 动物实验	[81]
	脑缺血再灌注 损伤	大脑中动脉栓塞大鼠模型	未测定	过表达/ 加剧	miR-214-3b/ PTEN/PI3K/Akt	动物实验	[46]
	七氟醚导致的 神经元损伤、 术后认知功能 障碍	七氟醚处理的小鼠海马神经元细胞 HT22	上调	基因沉默/ 改善	miR-298-5p/Srpk1	体外细胞实验	[50]
	阿尔茨海默病、 帕金森病	ceRNA 相关数据库	上调		miR-22, miR-146a, miR182-5p	生信分析	[52]
	阿尔茨海默病	Aβ1-42 低聚物诱导小鼠模型及其海马区神经干细胞	上调	过表达/ 加剧○/改善	miR-291a-3p/ Rab22a/NF-κB	体外细胞实验、 动物实验	[53]
呼吸	帕金森病	MPP ⁺ 诱导多巴胺能神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-1277-5p/ ARHGAP26	体外细胞 实验	[55]
		MPP ⁺ 诱导多巴胺能神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-212-5p/ RAB3IP	体外细胞 实验	[56]
		MPP ⁺ 诱导人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-124	体外细胞 实验	[57]
		MPP ⁺ 诱导人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-124-3p/ PDE4B	体外细胞 实验	[58]
	缺血性中风	氧糖剥夺/再氧合处理体外小胶质细胞 BV-2 模型	下调	过表达/ 改善	miR-10b-5p/ BCL6/NLRP3	体外细胞 实验	[86]
	急性肺损伤	LPS 诱导人肺泡上皮 HPAEpiC 细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-424-5p/ MAPK14	体外细胞 实验	[59]
		LPS 诱导 A549 细胞模型、小鼠模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-21-5p/ CXCL5/MMP9	体外细胞实验、 动物实验	[60]
	呼吸机造成的 肺损伤	气管切开通气方式构建小鼠模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-20b/ STAT3	动物实验	[61]
	糖尿病肾病	高糖诱导小鼠肾小球系膜细胞 SV40 MES13 氧化应激模型、链脲佐菌素腹腔注射模拟的 C57BL/6 小鼠糖尿病肾病模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-423-5p/ GLIPR2	体外细胞实验、 动物实验 [△]	[28]
	急性肾损伤	LPS 诱导人肾小管上皮细胞 HK2 模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-93-5p/ TXNIP	体外细胞 实验	[65]
泌尿	草酸钙肾钙质 沉着症	乙醛酸构建 CaOx 晶体沉积小鼠模型和人近端肾小管上皮细胞株 HK-2	上调	基因沉默/ 改善	miR-130a-3p/ IRF1	体外细胞实验、 动物实验	[66]

续表

系统	疾病/ 病变	动物模型/ 细胞模型/ ceRNA 相关 数据库	lncNEAT1 表达	对 lncNEAT1 的干预/ 干预对氧化 应激的影响	靶向 miRNA 与下游通路	结论的 支持强度	参考 文献
消化	急性肾损伤	庆大霉素诱导大鼠模型	上调 [○]	改善	miR-22-3p/ TLR4/IL-1β	动物实验、 生信分析	[67]
	急性肾损伤	LPS 诱导肾小管上皮细胞 HK-2	上调	基因沉默/ 改善	miR-129-5p/Wnt/ β-catenin	体外细胞实验	[68]
	非酒精性 脂肪性肝病	游离脂肪酸处理 HepG2 细胞 和 LO2 细胞建立细胞模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-139-5p/c-Jun/ SREBP1c	体外细胞实验	[71]
	小鼠结直肠癌	AOM-DSS 诱导小鼠模型	上调 [○]	改善	miR-132-3p/ FN1	动物实验、 生信分析	[72]
	肝癌	肝癌细胞系 HEK293T 和 HepG2、7 周龄免疫缺陷雌性裸鼠	上调	基因沉默/ 改善 [○] /改善	miR-362-3p/ MIOX	体外细胞实验、 动物实验	[73]
生殖	头颈部(口腔) 鳞状细胞癌	头颈部鳞状细胞癌细胞系 FaDu、 OECM1	上调	基因沉默/ 加剧	miR-125b-5p/ SLC1A5	体外细胞 实验	[85]
	卵巢老化和 生殖功能障碍	ceRNA 相关数据库	上调		miRNA-377-3p/ SOD1	生信分析	[74]
	多囊卵巢 综合征	脱氢表雄酮注射建立的小鼠模型	上调	基因沉默/ 改善	miR-324-3p/ BRD3	动物实验 [△]	[75]
	多囊卵巢 综合征	ceRNA 相关数据库	上调		miR-30d-5p/AR, FST	生信分析 [△]	[76]
	多囊卵巢 综合征	ceRNA 相关数据库	上调		miR-212-3p/ BRCA1、miR-132- 3p/BRCA1	生信分析 [△]	[77]
	奶牛卵巢 卵泡囊肿 (与女性多囊 卵巢综合征 相似)	ceRNA 相关数据库	上调		miR-18a-5p/PTEN	生信分析	[78]
	先兆子痫	ceRNA 相关数据库	下调		miR-29b/SLC3A1	生信分析 [△]	[79]
	早发性卵巢 功能不全	环磷酸胺诱导 6-8 周龄大鼠模型	下调 [○]	改善	miR-125a	动物实验	[88]
	早发性卵巢 功能不全	环磷酸胺诱导 8 周龄小鼠模型	下调	过表达/ 改善	miR-654/STC2/ MAPK	动物实验	[89]
皮肤	银屑病	IL-17 诱导人永生化角质形成细胞 HaCaT	上调	过表达/ 加剧 [○] /改善	miR-485-5p/STAT3	体外细胞实验	[82]
运动	类风湿 关节炎	类风湿关节炎患者成纤维细胞样 滑膜细胞	上调	基因沉默/ 改善	miR-338-3p/GLS	体外细胞实验 [△]	[83]
	年龄相关性 骨质疏松症	老化的骨髓间充质干细胞、18 月 龄老年小鼠	上调	基因沉默/ 改善	miR-27b-3/BNIP3L	体外细胞实验、 动物实验	[84]

注: [△]临床患者血液临检结果支持靶向 miRNA 与下游通路。其中文献 28 为临床患者血液、肾活检临检结果;文献[77]为来自多囊卵巢综合征和健康女性卵巢颗粒细胞转录组表达谱中的差异表达基因结果;文献[83]临床患者成纤维细胞样滑膜细胞标本临检结果。

[○]文献[42]为模型小鼠吸入七氟烷处理;文献[53]为丹参酮Ⅱ处理的模型小鼠;文献[67]为甜菜红素干预的模型大鼠;文献[72]为绣球菌提取物和运动干预模型小鼠;文献[73]为转染 lncNEAT1 载体的 HepG2 细胞和诱导铁死亡小分子化合物移植裸鼠;文献[82]为含有犀地凉血方小鼠血清处理 HaCaT 细胞模型;文献[87]为经表达 lncNEAT1 的间充质干细胞外泌体处理;文献[88]为经移植培养的骨髓间充质干细胞(含有其表达、分泌的 lncNEAT1 等)处理。

ceRNA 网络是一个动态竞争系统,其中共享 miRNA 的 RNA(包括 lncNEAT1、其他 ceRNA 和靶 mRNA)通过相对丰度、亲和力及转录降解速率等参

数相互调节。lncNEAT1 的 ceRNA 有效性主要取决于其与目标 miRNA 的相对表达水平和结合强度。在研究方法上,通常先通过生物信息学预测

lncNEAT1上的 miRNA 反应元件,评估结合稳定性(如结合自由能)与特异性,进而构建 ceRNA 调控网络。随后利用公共数据库或实验数据验证 lncNEAT1 与 miRNA 的负相关表达、以及与竞争 mRNA 的正相关关系。现有研究,如 H_2O_2 诱导的 HVSMC 主动脉瘤患者外周血、组织平滑肌细胞;庆大霉素诱导的急性肾损伤模型大鼠、甜菜红素干预的模型大鼠;链脲佐菌素诱导的糖尿病性白内障大鼠、高糖处理的 HLEB3 细胞等 lncNEAT1、miRNA、mRNA 相对定量的表达数据和结果已初步支持 ceRNA 机制的有效调控。然而,当前研究多基于特定应激条件或静态观察,缺乏对竞争关系动态演变的过程追踪,且预测网络仍需更多动物实验和人体动态数据验证。未来需开展量化、机制导向的研究,系统阐明 lncNEAT1-miRNA-mRNA 在疾病演进中的动态调控,以完善 ceRNA 机制的理论框架。

ceRNA 调控网络具有高度复杂性和环境依赖性,其功能受细胞类型、刺激条件、氧化应激强度和时空分布等多种因素的动态调控。例如七氟烷,通过不同的 ceRNA,改善氧化应激并减少 I/R 诱导的心肌损伤,又能加剧氧化应激导致神经元损伤。细胞层面,不同细胞类型表达不同的 mRNA, lncNEAT1 分子海绵机制吸附的 miRNA 存在种类与数量上的“靶标谱差异”,且其自身表达受多个启动子调控,响应不同上游信号而呈现差异表达。序列上,其含有多个 miRNA 结合位点可以“分子海绵”吸附多种 miRNA,这些 miRNA 又可靶向多个 mRNA(如细胞系 SRA01/04 中 miR-124-3p/DAPK1 信号通路、细胞系 SH-SY5Y 中 miR-124-3p/PDE4B 信号通路)。病理环境(如缺血、高糖)会显著改变细胞内 RNA 表达谱,特别是 miRNA 及其靶 mRNA 的组成与水平,从而影响 lncNEAT1 所介导的信号通路。在多数氧化应激模型中, lncNEAT1 表达上调并加剧损伤,但在某些情境(如 OGD/R 处理的 BV-2 细胞、环磷酸腺苷诱导的 POI 模型中其表达下调,且过表达 lncNEAT1 反而改善应激状态。和许多肿瘤细胞相同,头颈部鳞状细胞癌细胞系 FaDu、OECM1 中 lncNEAT1 高表达并抑制氧化应激。临床研究方面,Zhou 等^[86]报道缺血性脑卒中患者血清(未说明采血时间) lncNEAT1 下调,而 Li 等^[91]发现患者外周血(入院后 24 h 内采集) lncNEAT1 升高且与不良预后相关。目前相关动态研究仍较缺乏。氧化应激中 lncNEAT1 的调控和表达是一个时间与强度依赖的动态过程,其表达可能不是简单的线性上调,而可能呈现时间与剂量依赖的非线性变化

(如钟形曲线或双相动态变化)。未来需在同一模型中进行连续观测,比较不同应激强度下 lncNEAT1 的表达动力学、miRNA 组学变化及下游靶标定量差异,从而揭示其功能转换的分子开关。

lncNEAT1 在心血管、神经、生殖系统疾病及多种肿瘤组织中异常表达。通过体外细胞和动物模型研究表明,敲低或过表达可通过 ceRNA 机制调控疾病进展,同时外泌体可作为其有效递送载体,展现出干预与治疗潜力。研究还发现,七氟烷、甜菜红素及中药犀地凉血方等可通过调节其及 ceRNA 机制改善氧化应激、保护细胞功能;抑制 lncNEAT1 表达还可促进肿瘤铁死亡并逆转化疗耐药。这些临床前证据展示出其作为诊断标志物和治疗靶点的前景。然而,相关研究目前仍主要处于机制探索阶段,临床转化面临诸多挑战。在机制层面, lncNEAT1 的 ceRNA 网络结构、信号通路交互及其在细胞类型和病理阶段中的情境依赖性尚未完全阐明。 lncNEAT1 存在 NEAT1-1 和 NEAT1-2 两种转录本,二者在亚细胞定位和功能上具有差异,其时空分布与互作蛋白网络有待进一步解析。未来需结合单细胞测序、多组学整合及体内功能验证,系统研究 lncNEAT1 在氧化应激中的动态调控机制,特别是其与线粒体功能、铁死亡等过程的关联。在生物标志物开发方面,现有临床证据多基于小样本研究,缺乏大规模前瞻性队列验证,且血液中 lncNEAT1 丰度低、易降解,尚缺乏稳定、灵敏的标准检测方法。在治疗干预上, lncNEAT1 功能具有高度细胞与疾病特异性,靶向策略需兼顾精准性与安全性。与多数核酸类药物面临的挑战一致,精准靶向递送系统的开发是实现推向临床运用的关键技术突破点,以避免脱靶效应及潜在不良反应。目前初步展现潜力的干预技术尚需经系统、完备的临床前和临床研究,以全面评估其收益、风险和安全性。

随着 lncRNA 研究的深入,未来将更有助于发现新的生物标志物和靶向治疗位点,从而为疾病预防、早期诊断和治疗策略带来新思路。在临床转化层面, lncNEAT1 有望成为氧化应激相关疾病的诊断标志物和潜在干预靶点。通过检测其在血清、外泌体或卵泡液中的水平,或可实现疾病的早期筛查、病情评估及疗效监测。针对靶向 lncNEAT1 或其 ceRNA 网络的小分子抑制剂、反义寡核苷酸药物及外泌体递送系统等有望发展为新型治疗策略,结合多组学与人工智能技术,可望加速其临床转化与个性化应用。在妇产和生殖健康领域, lncNEAT1 通过调控 miR-29b/SLC3A1、miR-377-3p/SOD1、miR-

30d-5p/AR 等信号轴参与 PE、卵巢老化及卵巢功能储备下降、PCOS 中卵泡发育及内分泌异常等多种病理过程。我们课题组前期研究也表明,lncNEAT1 在卵巢储备功能减退 (diminished ovarian reserve, DOR) 患者颗粒细胞中下调;在人卵巢颗粒样肿瘤细胞系 KGN 细胞中作为 ceRNA,通过 miR-204-5p/ESR1、miR-130a-3p/BMP6 调控细胞增殖、凋亡与迁移^[92-93]。这些发现为阐释生殖相关疾病机制、开发生物标志物与靶向干预等提供了新策略。

综上所述,lncNEAT1 作为调控氧化应激与细胞命运的核心枢纽,通过其复杂且高度情境依赖的 ceRNA 网络参与维持多种疾病的氧化还原稳态。深入阐明其作用机制与临床意义,对理解相关疾病的病理过程具有重要价值,也为开发针对心血管、神经及生殖系统疾病的精准干预策略提供了新方向,有望成为未来治疗氧化应激相关疾病的潜在靶点。

参考文献:

- [1] Sies H. Oxidative stress; a concept in redox biology and medicine[J]. Redox Biol, 2015, 4: 180-183. DOI:10.1016/j.redox.2015.01.002
- [2] Lushchak V I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification[J]. Chem Biol Interact, 2014, 224: 164-175. DOI:10.1016/j.cbi.2014.10.016
- [3] Graille M, Wild P, Sauvain J J, et al. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3743. DOI:10.3390/ijms21113743
- [4] Luo S Y, Liu C, Ding J, et al. Scavenging reactive oxygen species is a potential strategy to protect Larimichthys crocea against environmental hypoxia by mitigating oxidative stress[J]. Zool Res, 2021, 42(5): 592-605.
- [5] Bridges M C, Daulagala A C, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045. DOI:10.1083/jcb.202009045
- [6] Banerjee B, Mukherjee S. Editorial: reviews in non-coding RNA: 2023[J]. Front Genet, 2024, 15: 1437522. DOI:10.3389/fgene.2024.1437522
- [7] Wu W J, Gao C H, Chen L P, et al. Comprehensive analysis of competitive endogenous RNAs networks reveals potential prognostic biomarkers associated with epithelial ovarian cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(6): 843. DOI:10.3892/ol.2021.13104
- [8] El-Ashmawy N E, Khedr E G, Darwish R T, et al. Competing endogenous RNAs network and therapeutic implications; new horizons in disease research[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2025, 1868(1): 195073. DOI:10.1016/j.bbagr.2024.195073
- [9] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A CeRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. Cell, 2011, 146(3): 353-358.
- [10] Wang Y, Chen L L. Organization and function of paraspeckles[J]. Essays Biochem, 2020, 64(6): 875-882.
- [11] Zhang R X, Zhang Z X, Zhao X Y, et al. Mechanism of action of lncRNA-NEAT1 in immune diseases [J]. Front Genet, 2025, 16: 1501115. DOI:10.3389/fgene.2025.1501115
- [12] Yamazaki T, Souquere S, Chujo T, et al. Functional domains of NEAT1 architectural lncRNA induce paraspeckle assembly through phase separation[J]. Mol Cell, 2018, 70(6): 1038-1053.
- [13] Wang C, Duan Y J, Duan G, et al. Stress induces dynamic, cytotoxicity-antagonizing TDP-43 nuclear bodies via paraspeckle lncRNA NEAT1-mediated liquid-liquid phase separation[J]. Mol Cell, 2020, 79(3): 443-458.
- [14] Li K, Wang Z Q. lncRNA NEAT1: key player in neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2023, 86: 101878. DOI:10.1016/j.arr.2023.101878
- [15] Taiana E, Bandini C, Favasuli V K, et al. Activation of long non-coding RNA NEAT1 leads to survival advantage of multiple myeloma cells by supporting a positive regulatory loop with DNA repair proteins[J]. Haematologica, 2023, 108(1): 219-233.
- [16] Zhao M, Liu S Y, Wang Y Z, et al. The mitochondria-paraspeckle axis regulates the survival of transplanted stem cells under oxidative stress conditions [J]. Theranostics, 2024, 14(4): 1517-1533.
- [17] 牛帅, 吴学君. 铁死亡在腹主动脉瘤中的研究进展 [J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(9): 74-79. Niu Shuai, Wu Xuejun. Research progress of ferroptosis in abdominal aortic aneurysm [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2024, 62(9): 74-79.
- [18] Zhou F S, Zheng Z, Zha Z B, et al. Nuclear paraspeckle assembly transcript 1 enhances hydrogen peroxide-induced human vascular smooth muscle cell injury by regulating miR-30d-5p/a disintegrin and metalloprotease 10[J]. Circ J, 2022, 86(6): 1007-1018.
- [19] Fang X X, Ardehali H, Min J X, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(1): 7-23.
- [20] Wei Q, Zhou H Y, Shi X D, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes myocardiocyte apoptosis and suppresses proliferation through regulation of miR-129-5p [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(6): 535-541.
- [21] Yu Q T, Li Y X, Zhang N, et al. Silencing of lncRNA NEAT1 alleviates acute myocardial infarction by sup-

- pressing miR-450-5p/ACSL4-mediated ferroptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 442(2): 114217. DOI:10.1016/j.yexcr.2024.114217
- [22] Guo X N, Li C Y, Wang Y B, et al. Long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 down-regulation protects lens epithelial cells from oxidative stress-induced apoptosis by regulating the microRNA-124-3p/death-associated protein kinase 1 axis in age-related cataract [J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(9): 3413-3424.
- [23] Zhang M, Wang X T, Yao J, et al. Long non-coding RNA NEAT1 inhibits oxidative stress-induced vascular endothelial cell injury by activating the miR-181d-5p/CDKN3 axis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3129-3137.
- [24] Zhang X, Guan M X, Jiang Q H, et al. NEAT1 knock-down suppresses endothelial cell proliferation and induces apoptosis by regulating miR-638/AKT/mTOR signaling in atherosclerosis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 115-125.
- [25] Guo J T, Wang L, Yu H B. Knockdown of NEAT1 mitigates ox-LDL-induced injury in human umbilical vein endothelial cells via miR-30c-5p/TCF7 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9633-9644.
- [26] 赵智博, 满振涛, 李伟. 胆固醇代谢在骨关节炎疾病中的作用及研究进展 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2024, 62(2): 1-9.
- Zhao Zhibo, Man Zhentao, Li Wei. Role of cholesterol metabolism in osteoarthritis: a review of research progresses [J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2024, 62(2): 1-9.
- [27] Wang L, Xia J W, Ke Z P, et al. Blockade of NEAT1 represses inflammation response and lipid uptake via modulating miR-342-3p in human macrophages THP-1 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5319-5326.
- [28] Wu X, Fan D Y, Chen B. LncRNA NEAT1 accelerates the proliferation, oxidative stress, inflammation, and fibrosis and suppresses the apoptosis through the miR-423-5p/GLIPR2 axis in diabetic nephropathy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(3): 342-354.
- [29] Ghosh S, Mukhopadhyay P, Banerjee M, et al. Long noncoding RNAs as predictive markers for the early detection of diabetic neuropathy in type 1 diabetes patients: a cohort study from a government hospital in West Bengal, India [J]. *Endocrine*, 2025, 89(3): 745-764.
- [30] Wang Z Q, Li K, Huang W R. Long non-coding RNA NEAT1-centric gene regulation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(19): 3769-3779.
- [31] Fan T, Zhu M C, Muhammad S, et al. H3K4me3-related lncRNAs signature and comprehensive analysis of H3K4me3 regulating tumor immunity in lung adenocarcinoma [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 122. DOI: 10.1186/s12931-023-02418-1
- [32] 张荣瑞, 丁菁, 梁政伟, 等. 组蛋白 H3K4me3 促进 NEAT1 表达介导小鼠心肌缺血再灌注损伤中细胞铁死亡的作用 [J]. *贵州医科大学学报*, 2025, 50(8): 1120-1131, 1143. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2025.08.003
- Zhang Rongrui, Ding Jing, Liang Zhengwei, et al. The role of histone H3K4me3 in promoting NEAT1 expression to mediate ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2025, 50(8): 1120-1131, 1143. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2025.08.003
- [33] Choi J, Lee H. MLL1 histone methyltransferase and UTX histone demethylase functionally cooperate to regulate the expression of NRF2 in response to ROS-induced oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 217: 48-59. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.018
- [34] Zhang P F, Cao L M, Zhou R B, et al. The lncRNA Neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1495. DOI: 10.1038/s41467-019-09482-6
- [35] Yang Q Y, Chen S L, Wang X Y, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 910-926.
- [36] Mamontova V, Trifault B, Gribling-Burrer A S, et al. NEAT1 promotes genome stability via m(6)a methylation-dependent regulation of CHD4 [J]. *Genes Dev*, 2024, 38(17/18/19/20): 915-930.
- [37] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [38] Li J, Cao F, Yin H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2
- [39] 赵中豪, 宋林, 杨福情, 等. 钙/钙调蛋白通过铁过载介导心肌梗死中心肌细胞铁死亡 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(7): 1023-1035.
- Zhao Zhonghao, Song Lin, Yang Fuqing, et al. Calcium/calmodulin mediates cardiomyocyte ferroptosis in myocardial infarction through iron overload [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 39(7): 1023-1035.
- [40] 尹宝, 谭向宇. LncRNA NEAT1 通过 miR-136/ERK1/2 轴对改善心肌梗死大鼠心肌损伤的机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(1): 75-84.

- Yin Bao, Tan Xiangyu. Study on mechanism of LncRNA NEAT1 on improving myocardial injury in rats with myocardial infarction through miR-136/ERK1/2 axis[J]. Chinese Journal of Immunology, 2025, 41(1): 75-84.
- [41] 谢润珊, 李依静, 吴多志, 等. 长链非编码 RNA 对心肌缺血再灌注损伤的调控研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(4): 885-890.
- Xie Runshan, Li Yijing, Wu Duoqi, et al. Regulation of long non-coding RNAs on myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2024, 41(4): 885-890.
- [42] Rui P F, Wang J H, Xu J. Long non-coding NEAT1 weakens the protective role of sevoflurane on myocardial ischemia/reperfusion injury by mediating the microRNA-140/RhoA axis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(3): 933-944.
- [43] Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/rho-kinase in the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2016, 118(2): 352-366.
- [44] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.
- [45] Wu Q, Wan X C, Wang D X, et al. L-Theanine attenuates oxidative damage induced by heat stress through the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway in skeletal muscle cells[J]. Poult Sci, 2025, 104(6): 105140. DOI:10.1016/j.psj.2025.105140
- [46] Shen S Y, Ma L, Shao F, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) NEAT1 aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing the inhibitory effect of miR-214 on PTEN[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e924781. DOI:10.12659/MSM.924781
- [47] Sun M Y, Xie Z C, Zhang J Q, et al. Mechanistic insight into sevoflurane-associated developmental neurotoxicity[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(6): 927-943.
- [48] Gu L Y, Wang X H, Wu Z H, et al. The inhibition of reactive oxygen species modulator 1 attenuates sevoflurane-induced neural injury via reducing apoptosis and oxidative stress[J]. J Mol Neurosci, 2024, 74(4): 97. DOI:10.1007/s12031-024-02277-5
- [49] Wang Y L, Li N, Chen X Y, et al. Mechanistic insights into sevoflurane-induced hippocampal neuronal damage and cognitive dysfunction through the NEAT1/Nrf2 signaling axis in aged rats[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 41(1): 13. DOI:10.1007/s10565-024-09964-4
- [50] Wei X, Xu S, Chen L. LncRNA Neat1/miR-298-5p/Srpk1 contributes to sevoflurane-induced neurotoxicity[J]. Neurochem Res, 2021, 46(12): 3356-3364.
- [51] Zohar K, Giladi E, Eliyahu T, et al. Oxidative stress and its modulation by ladostigil alter the expression of abundant long non-coding RNAs in SH-SY5Y cells[J]. Noncoding RNA, 2022, 8(6): 72. DOI:10.3390/nrna8060072
- [52] Maazouzi M, Rasheed M, Mbarek L, et al. Exploring non-coding RNA regulation of the blood-brain barrier in neurodegenerative diseases: a systematic review[J]. J Neurochem, 2025, 169(3): e70031. DOI:10.1111/jnc.70031
- [53] Yang L X, Luo M, Li S Y. Tanshinone IIA improves Alzheimer's disease via RNA nuclear-enriched abundant transcript 1/microRNA-291a-3p/member RAS oncogene family Rab22a axis[J]. World J Psychiatry, 2024, 14(4): 563-581.
- [54] Simchovitz A, Hanan M, Niederhoffer N, et al. NEAT1 is overexpressed in Parkinson's disease substantia nigra and confers drug-inducible neuroprotection from oxidative stress[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 11223-11234.
- [55] Zhou S F, Zhang D, Guo J N, et al. Deficiency of NEAT1 prevented MPP(+)-induced inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in dopaminergic SK-N-SH neuroblastoma cells via miR-1277-5p/ARHGAP26 axis[J]. Brain Res, 2021, 1750: 147156. DOI:10.1016/j.brainres.2020.147156
- [56] Liu R G, Li F L, Zhao W J. Long noncoding RNA NEAT1 knockdown inhibits MPP(+)-induced apoptosis, inflammation and cytotoxicity in SK-N-SH cells by regulating miR-212-5p/RAB3IP axis[J]. Neurosci Lett, 2020, 731: 135060. DOI:10.1016/j.neulet.2020.135060
- [57] Xie S P, Zhou F, Li J, et al. NEAT1 regulates MPP(+)-induced neuronal injury by targeting miR-124 in neuroblastoma cells[J]. Neurosci Lett, 2019, 708: 134340. DOI:10.1016/j.neulet.2019.134340
- [58] Chen M Y, Fan K, Zhao L J, et al. Long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) sponges microRNA-124-3p to up-regulate phosphodiesterase 4B (PDE4B) to accelerate the progression of Parkinson's disease[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 708-719.
- [59] Zhang R, Chen L N, Huang F, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating miR-424-5p/MAPK14 axis[J]. Genes Genomics, 2021, 43(7): 815-827.
- [60] Ge S H, Hu J X, Gao S J, et al. LncRNA NEAT1: a novel regulator associated with the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome[J]. Gene, 2023, 878: 147582. DOI:10.1016/j.gene.2023.147582
- [61] Liu Y, Tang G, Li J Y. Long non-coding RNA NEAT1 participates in ventilator-induced lung injury by regulating miR-20b expression[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(2): 66. DOI:10.3892/mmr.2022.12582

- [62] Dai Y M, Cui C G, Jiao D, et al. JAK/STAT signaling as a key regulator of ferroptosis: mechanisms and therapeutic potentials in cancer and diseases[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 83. DOI:10.1186/s12935-025-03681-6
- [63] Arena A, Romeo M A, Benedetti R, et al. NRF2 and STAT3: friends or foes in carcinogenesis? [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 37. DOI: 10.1007/s12672-023-00644-z
- [64] Bao J Q, Wang Z X, Yang Y T, et al. Interleukin-17 alleviates erastin-induced alveolar bone loss by suppressing ferroptosis *via* interaction between NRF2 and p-STAT3 [J]. *J Clin Periodontol*, 2024, 51(2): 233-250.
- [65] Yang J, Wu L, Liu S S, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes lipopolysaccharide-induced injury in human tubule epithelial cells by regulating miR-93-5p/TXNIP axis[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2021, 210(2/3): 121-132.
- [66] Yan Q S, Hu Q Q, Li G X, et al. NEAT1 regulates calcium oxalate crystal-induced renal tubular oxidative injury *via* miR-130/IRF1 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(10/11/12): 731-746.
- [67] Abd-Elmawla M A, Elsamanoudie N M, Ismail M F, et al. The interplay of TapSAKI and NEAT-1 as potential modulators in gentamicin-induced acute kidney injury *via* orchestrating miR-22-3p/TLR4/MyD88/NF- κ B/IL-1 β milieu: novel therapeutic approach of Betanin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(3): 113577. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113577
- [68] 徐琳, 姚东升, 周奕菁, 等. LncRNA NEAT1/miR-129-5p 轴通过调控 Wnt/ β -catenin 通路活化参与 LPS 诱导的肾小管上皮细胞损伤[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2025, 15(1): 41-50.
Xu Lin, Yao Dongsheng, Zhou Yijing, et al. LncRNA NEAT1/miR-129-5p axis was involved in LPS-induced renal tubular epithelial cell injury through regulating Wnt/ β -catenin pathway activation[J]. *Chinese journal of cell and stem cell (Electronic Edition)*, 2025, 15(1): 41-50.
- [69] Arroyave-Ospina J C, Wu Z M, Geng Y N, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 174. DOI:10.3390/antiox10020174
- [70] Saleh R O, Alkhafaji A T, Mohammed J S, et al. LncRNA NEAT1 in the pathogenesis of liver-related diseases[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(3): e4006. DOI: 10.1002/cbf.4006
- [71] Jin S S, Lin C J, Lin X F, et al. Silencing lncRNA NEAT1 reduces nonalcoholic fatty liver fat deposition by regulating the miR-139-5p/c-Jun/SREBP-1c pathway [J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(2): 100584. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100584
- [72] Abedpoor N, Taghian F, Jalali Dehkordi K, et al. Sparassis latifolia and exercise training as complementary medicine mitigated the 5-fluorouracil potent side effects in mice with colorectal cancer: bioinformatics approaches, novel monitoring pathological metrics, screening signatures, and innovative management tactic [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 141. DOI: 10.1186/s12935-024-03328-y
- [73] Zhang Y, Luo M Y, Cui X H, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes ferroptosis by modulating the miR-362-3p/MIOX axis as a CeRNA [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1850-1863.
- [74] Tatone C, Di Emidio G, Battaglia R, et al. Building a human ovarian antioxidant CeRNA Network “OvAnOx”: a bioinformatic perspective for research on redox-related ovarian functions and dysfunctions [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(9): 1101. DOI:10.3390/antiox13091101
- [75] Wu L, Tu Z J, Bao Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 decreases polycystic ovary syndrome progression *via* the modulation of the microRNA-324-3p and BRD3 axis [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(12): 2075-2084.
- [76] ElMonier A A, El-Boghdady N A, Fahim S A, et al. LncRNA NEAT1 and MALAT1 are involved in polycystic ovary syndrome pathogenesis by functioning as competing endogenous RNAs to control the expression of PCOS-related target genes [J]. *Noncoding RNA Res*, 2023, 8(2): 263-271.
- [77] Huang J Y, Huang B Y, Kong Y X, et al. Polycystic ovary syndrome: identification of novel and hub biomarkers in the autophagy-associated mRNA-miRNA-lncRNA network [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1032064. DOI:10.3389/fendo.2022.1032064
- [78] Kasimanickam R, Kasimanickam V, Ferreira J, et al. Regulatory RNA networks in ovarian follicular cysts in dairy cows: implications for human polycystic ovary syndrome [J]. *Genes*, 2025, 16(7): 791. DOI: 10.3390/genes16070791
- [79] Senousy M A, Shaker O G, Elmaasrawy A H Z, et al. Serum lncRNAs TUG1, H19, and NEAT1 and their target miR-29b/SLC3A1 axis as possible biomarkers of preeclampsia: Potential clinical insights [J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(4): 995-1008.
- [80] Ma Y H, Deng W J, Luo Z Y, et al. Inhibition of microRNA-29b suppresses oxidative stress and reduces apoptosis in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2): 433-439.
- [81] 卢毅, 陈凡, 叶慧玲, 等. LncRNA NEAT1 调节 miR-204-5p/TET1 对高糖条件下晶状体上皮细胞损伤的影响

- 响[J]. 眼科新进展, 2025, 45(9): 703-710. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2025.0121
- Lu Yi, Chen Fan, Ye Huiling, et al. The impact of LncRNA NEAT1 on lens epithelial cell injury under high-glucose conditions by modulating the miR-204-5p/TET1 axis [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2025, 45(9): 703-710.
- [82] 唐志铭, 荆梦晴, 陆鹭, 等. 犀地凉血方通过 LncRNA NEAT1/miR-485-5p/STAT3 调控网络对 HaCaT 细胞增殖、凋亡影响的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(7): 642-650.
- Tang Zhiming, Jing Mengqing, Lu Lu, et al. Effect of Xidi Liangxue recipe on the proliferation and apoptosis of HaCaT cells through the lncRNA NEAT1/miR-485-5p/STAT3 regulatory network[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2023, 56(7): 642-650.
- [83] Zhang M, Lu N, Li H J, et al. Inhibition of lncRNA NEAT1 induces dysfunction of fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis *via* miRNA-338-3p-mediated regulation of glutamine metabolism[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1): 401. DOI:10.1186/s13018-022-03295-y
- [84] Zhang H G, Xu R Y, Li B, et al. LncRNA NEAT1 controls the lineage fates of BMSCs during skeletal aging by impairing mitochondrial function and pluripotency maintenance[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(2): 351-365.
- [85] Liu Y C, Liu S Y, Lin Y C, et al. The disruption of NEAT1-miR-125b-5p-SLC1A5 cascade defines the oncogenicity and differential immune profile in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 392. DOI:10.1038/s41420-024-02158-1
- [86] Zhou Z W, Ren X, Zhou W S, et al. LncRNA NEAT1 alleviates ischemic stroke *via* transcriptional inhibition of NLRP3 mediated by the miR-10b-5p/BCL6 axis [J]. Acta Neurobiol Exp, 2022, 82(1): 12-21.
- [87] Chen H B, Xia W Z, Hou M. LncRNA-NEAT1 from the competing endogenous RNA network promotes cardioprotective efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes induced by macrophage migration inhibitory factor *via* the miR-142-3p/FOXO1 signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 31. DOI:10.1186/s13287-020-1556-7
- [88] Ahmed A I, Dowidar M F, Negm A F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells expressing Neat-1, Hotair-1, miR-21, miR-644, and miR-144 subsided cyclophosphamide-induced ovarian insufficiency by remodeling the IGF-1-kisspeptin system, ovarian apoptosis, and angiogenesis[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 184. DOI:10.1186/s13048-024-01498-x
- [89] Liu Y X, Ke Y, Qiu P, et al. LncRNA NEAT1 inhibits apoptosis and autophagy of ovarian granulosa cells through miR-654/STC2-mediated MAPK signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2023, 424(1): 113473. DOI:10.1016/j.yexcr.2023.113473
- [90] Jiang S, Li H Q, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): 1670-1676.
- [91] Li P, Duan S Y, Fu A D. Long noncoding RNA NEAT1 correlates with higher disease risk, worse disease condition, decreased miR-124 and miR-125a and predicts poor recurrence-free survival of acute ischemic stroke [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(2): e23056. DOI:10.1002/jcla.23056
- [92] Dong L, Wu H C, Qi F H, et al. LncRNA NEAT1 participates in diminished ovarian reserve by affecting granulosa cell apoptosis and estradiol synthesis *via* the miR-204-5p/ESR1 axis[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1): 102. DOI:10.1186/s13048-025-01683-6
- [93] Chen W, Dong L, Liang Q H, et al. NEAT1 inhibits granulosa cell apoptosis and promotes cell growth and migration through the miR-130a-3p/BMP6 axis [J]. Reprod BioMedicine Online, 2025, 51(6): 104870. DOI:10.1016/j.rbmo.2025.104870

(编辑:李伟)