· 脑卒中专题 ·

长链非编码 RNA GAS5 在脑卒中及相关疾病发生发展中的作用

朱佩仪 李胜男 邓福 王莹 胡幸娟 李友
524002 湛江，广东医科大学附属医院神经病学研究所 广东省衰老相关心脑疾病重点实验室
通信作者：李友，Email：youliS05@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.005

【摘要】 脑卒中仍然是全球第二大死亡原因，严重威胁人类的健康。导致脑卒中最常见相关疾病主要包括动脉粥样硬化、高血压、心房颤动、糖尿病等。目前，急性缺血性脑卒中的治疗方法主要有溶栓治疗及机械取栓治疗，但由于治疗时间窗的限制及缺血再灌注所带来的损害，迫切需要从脑卒中的潜在分子机制出发寻找新的治疗方法，为脑卒中提供有效的治疗手段，从而降低脑卒中对人群带来的伤害。长链非编码 RNA（LncRNA）是一种位于细胞核或胞质内不具备编码能力的 RNA，生长停滞特异性 5（GAS5）是 LncRNA 家族成员之一。研究表明，LncRNA GAS5 可直接或间接参与细胞周期、增殖和凋亡等过程，导致脑卒中及多种疾病的发生、发展。现就 LncRNA GAS5 在脑卒中及相关疾病中发生、发展的作用进行综述，旨在揭示 LncRNA GAS5 在脑卒中中作为潜在生物标志物和治疗靶标的作用。

【关键词】 LncRNA GAS5； 脑卒中； 动脉粥样硬化； 心房颤动； 高血压； 糖尿病； 综述
基金项目： 国家自然科学基金项目（81571157）

Role of long non-coding RNA GAS5 in the occurrence and development of stroke and related diseases

Zhu Peiyi, Li Shengnan, Deng Fu, Wang Ying, Hu Xingjuan, Li You
Institute of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Aging-related Heart and Brain Diseases, Zhanjiang 524002, China
Corresponding author: Li You, Email: youliS05@163.com

【**Abstract**】 Stroke is still the second leading cause of death in the world, seriously threatening human health. The most common related diseases that cause stroke include atherosclerosis, hypertension, atrial fibrillation, diabetes, etc. At present, the main treatment methods for acute ischemic stroke include thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy therapy. However, due to the limitation of the treatment time window and the damage caused by ischemia-reperfusion, it is urgent to find new treatment methods from the potential molecular mechanism of stroke, so as to provide effective treatments for stroke and reduce the harm caused by stroke to the population. Long non-coding RNA (LncRNA) is a kind of RNA that is located in the nucleus or cytoplasm and has no coding ability. The growth arrest-specific 5 (GAS5) is a member of the LncRNA family. Studies have shown that LncRNA GAS5 (Long non-coding RNA GAS5) can participate in the cell cycle, proliferation and apoptosis processes directly or indirectly, leading to the occurrence and development of stroke and various diseases. This article reviews its role in the occurrence and development of stroke and related diseases, aiming to reveal the role of LncRNA GAS5 as a potential biomarker and therapeutic target in stroke.

【**Key words**】 LncRNA GAS5; Stroke; Atherosclerosis; Atrial fibrillation; Hypertension; Diabetes; Review
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571157)

长链非编码(long non-coding RNA，LncRNA)是一类主要分布于细胞核和细胞质中长度大于200个核苷酸，且不具备编码蛋白质能力的非编码RNA[1]。近年来的研究证据表明，LncRNA通过调控染色质转录和转录后水平直接或间接地影响一系列蛋白质的表达，并广泛参与机体的生理活动，从而导致多种疾病的发生、发展[2]。LncRNA GAS5是一种常见的LncRNA，其源于旁系同源生长停滞特异性1–5(the growth arrest-specific 1-5，GAS1-5)多基因家族，通过在GAS5基因的1q25位点12个外显子的选择性剪接产生。其早在1988年由Schneider等[3-4]在生长停滞的小鼠成纤维细胞NIH3T3中分离出来。

随着生物信息学技术、全基因组测序等先进技术的发展，人们对LncRNA GAS5功能的研究日渐增多。LncRNA GAS5可直接或间接地参与细胞周期、增殖和凋亡等过程，导致血管平滑肌功能障碍、脂代谢紊乱、神经元损伤以及肿瘤的发生。LncRNA GAS5导致脑卒中及相关疾病(如动脉粥样硬化、高血压、心房颤动、糖尿病)的发生、发展逐渐成为热点。本文就LncRNA GAS5与脑卒中及相关疾病的发生、发展进行综述。旨在为全面深入地了解LncRNA GAS5的生物学功能及临床开发预防和治疗脑卒中药物提供参考。

一、LncRNA GAS5与脑卒中

脑卒中是导致人类死亡的主要原因之一，致死率仅次于恶性肿瘤，全球每年约有2 200万人发生脑卒中，依据病理性质其可分为缺血性(87%)、出血性(13%)两大类[5]。大量的研究表明，LncRNA GAS5在缺血性脑卒中被激活。在缺氧/缺血损伤的新生大鼠脑和海马神经元中，LncRNA GAS5的表达明显上调[6]，LncRNA GAS5表达水平在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion，MCAO)损伤的脑和氧葡萄糖剥夺(oxygen glucose deprivation，OGD)损伤的原代脑神经元中亦被上调[7]。Zheng等[8]观察到，LncRNA GAS5在缺血性卒中中被上调，增加GAS5的表达与缺血性脑卒中易感性的增加密切相关，提示沉默LncRNA GAS5为治疗缺血性脑损伤的有效策略。研究表明，沉默LncRNA GAS5对体内缺氧/缺血性脑损伤和体外原代培养海马神经元损伤具有保护作用，侧脑室注射GAS5-shRNA可显著降低脑LncRNA GAS5表达，缩小脑梗死灶面积，促进神经元功能恢复[6]。抑制LncRNA GAS5可以上调脑组织中Notch1蛋白的表达水平，并抑制遭受OGD损伤的神经元中的Caspase-3活化和细胞凋亡，显著提高神经元细胞活力[7,9]。LncRNA GAS5可抑制非编码单链RNA-21(microRNA-21，miR-21)表达，导致人第10号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten，PTEN)基因水平升高，促进神经元凋亡，抑制LncRNA GAS5，进而促进神经元存活[10]。这些研究进一步证实沉默LncRNA GAS5作为治疗缺血性脑损伤的有效策略的可能性。另外，缺血性脑卒中是由大脑血管暂时性或永久性闭塞所引起，治疗目的是恢复脑组织灌注，而脑缺血-再灌注损伤是经治疗后常见并发症之一。Shangguan等[11]通过建立脑缺血-再灌注损伤模型发现，在大鼠模型中LncRNA GAS5表达增加，LncRNA GAS5高表达可竞争性吸附miR-26b-5p，降低组织细胞中miR-26b-5p的水平，从而降低miR-26b-5p对果蝇抗去功能化蛋白1(drosophila mothers against decapentaplegic protein 1，Smad 1)的抑制作用，加重脑缺血-再灌注损伤，siRNA转染下调LncRNA GAS5表达后可逆转脑缺血-再灌注损伤诱导的细胞凋亡和炎性反应。OGD处理神经元可诱导LncRNA GAS5表达并增强神经元糖酵解，导致OGD诱导的神经元凋亡加剧，而下调LncRNA GAS5可防止脑缺血-再灌注诱导的缺血性脑损伤并改善体内的整体神经功能[12]。这些发现表明，LncRNA GAS5促进缺血性脑卒中的发展，而沉默LncRNA GAS5可作为治疗缺血性脑卒中并有效减少脑缺血-再灌注损伤的可能靶点。

二、LncRNA GAS5与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是导致缺血性脑卒中的重要疾病之一。研究表明，接近一半的缺血性脑卒中患者均合并不同程度的动脉粥样硬化[13]。动脉粥样硬化导致缺血性卒中的病理生理机制主要是粥样斑块形成后，因慢性炎症、脂代谢异常等因素导致斑块破损、胶原外露和血栓形成或脱落，进而引起血管堵塞。近年来的研究表明，LncRNA GAS5的失调参与动脉粥样硬化的发生和发展。Shen等[14]发现，在体内和体外动脉粥样硬化模型中LncRNA GAS5的表达均上调，抑制LncRNA GAS5的表达能明显抑制动脉粥样硬化的恶性进展。LncRNA GAS5在患者的动脉粥样硬化斑块中明显高表达[15-16]。进一步探索机制发现，LncRNA GAS5通过抑制miR-135a的表达，能够促进动脉粥样硬化小鼠模型的炎症和脂代谢紊乱[14]。LncRNA GAS5直接靶向miR-21调控血管内皮细胞凋亡，导致完整的内皮单层功能障碍或损伤，进而导致炎性反应、单核细胞黏附、脂质堆积和动脉粥样硬化病变[16]。沉默LncRNA GAS5表达减少了用氧化低密度脂蛋白处理的巨噬细胞THP-1的调亡，THP-1细胞衍生的外泌体在摄取过量表达LncRNA GAS5的THP-1细胞的外泌体后血管内皮细胞明显发生凋亡，而THP-1细胞凋亡将导致其吞噬的脂质释放，进而加快动脉粥样硬化斑块的形成[17]，提示LncRNA GAS5可以控制多种细胞机制的核心因子，参与炎性反应及脂代谢，继而促进动脉粥样硬化的发生、发展。因此，靶向调控LncRNA GAS5可能是治疗动脉粥样硬化可行有效的方法。

三、LncRNA GAS5 与高血压

高血压是脑卒中最常见的独立危险因素之一，大约 64% 的脑卒中患者既往有高血压病史[18]。血管重塑是高血压的主要病理特征，内皮细胞(EC)和血管平滑肌细胞(VSMC)的功能异常与血管重塑相关[19-20]。研究发现，LncRNA GAS5 与高血压相关的血管重塑有关，其主要在 EC 和 VSMC 中表达，其表达在高血压情况中明显下调。LncRNA GAS5 的敲低会影响体内和体外的内皮细胞活化增殖，加剧高血压引起的微血管功能障碍[21]。LncRNA GAS5 抑制可增加收缩压、舒张压和平均动脉压。随着血压的持续升高，下调 LncRNA GAS5 会导致终末器官损害，类似于高血压患者的病理血管重塑，且当 LncRNA GAS5 敲除时，血压的变化趋势与血管重塑的变化趋势相同[22-23]。Li 等[24]的研究发现，LncRNA GAS5 可响应缺氧应激诱导 VSMC 和 EC 细胞凋亡，沉默 LncRNA GAS5 逆转了 H_2O_2 诱导的 VSMC 和 EC 活力降低。LncRNA GAS5 过表达通过降低 miR-21 表达并间接调控其靶标 PTEN 抑制心脏成纤维细胞的增殖，表明 GAS5 在心脏和血管重塑中的重要性[25]。LncRNA GAS5 通过调节 TGF-β/Smad 3 信号通路调节间充质祖细胞的 VSMC 分化[26-27]。Hao 等[28]的研究显示，在缺氧的大鼠模型和肺动脉平滑肌细胞中，LncRNA GAS5 的表达下调，沉默其表达均明显促进了肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移。LncRNA GAS5 通过 p53 途径调节血管平滑肌细胞周期阻滞和凋亡[29]。这些研究表明，LncRNA GAS5 在调节血压和抑制血管重塑方面发挥了重要作用，干预 LncRNA GAS5 是治疗高血压和血管重塑的有效策略。

四、LncRNA GAS5 与心房颤动

心房颤动是最常见的心律失常之一，是缺血型脑卒中第三大常见原因，与其他原因相比，心房颤动导致的脑卒中具有更高的致残率和致死率[30-31]。因此，迫切需要从心房颤动的潜在分子机制出发寻找新的治疗方法，为心房颤动提供有效的治疗手段。心房颤动进展过程中与心肌重构相关，研究表明，LncRNA GAS5 通过调节成纤维细胞增殖参与心脏纤维化重塑，LncRNA GAS5 在心房颤动中发挥重要调控作用[25, 32]。Lu 等[33]通过检测 40 例心房颤动患者和 30 例窦性心律患者右心耳组织中 LncRNA GAS5 的表达，发现心房颤动患者右心耳组织中 LncRNA GAS5 的表达明显低于窦性心律患者。此外，过表达 LncRNA GAS5 明显抑制心肌细胞 AC16 的生长，敲除 LncRNA GAS5 基因可促进心肌细胞 AC16 生长，提示 LncRNA GAS5 通过抑制成纤维细胞的增殖抑制了心脏纤维化的重塑，并进一步延缓了心房颤动的进展。另外，有研究通过检测 85 例心房颤动患者血液样本，发现 LncRNA GAS5 的表达较对照组明显下调，血液中的 LncRNA GAS5 可作为心房颤动诊断和预后的潜在生物标志物，左心房扩大前 LncRNA GAS5 表达下调，可作为预测心房颤动进展和复发的指标[34]。因此，LncRNA GAS5 参与心房颤动的发展及预后，LncRNA GAS5 可作为其诊断标志物或治疗靶标。

五、LncRNA GAS5 与糖尿病

糖尿病与脑卒中关系密切，其是缺血性和出血性脑卒中的危险因素，糖尿病患者脑卒中风险较非糖尿病人群高出 2～4 倍[35-36]。高血糖状态可减弱急性缺血性脑卒中溶栓的疗效，临床中高血糖状态的患者在接受溶栓治疗时的溶栓成功率更低，出血发生率更高，预后更差[37]。越来越多的研究表明，LncRNA GAS5 参与糖尿病的发生、发展。Carterd 等[38]的研究首次证实 LncRNA GAS5 在 2 型糖尿病患者血清中表达明显下降[38]。Shi 等[39]通过转录组学方法筛选患有或不患有 2 型糖尿病的患者血清中的 LncRNA 水平发现，与非糖尿病样本相比，2 型糖尿病样本中 LncRNA GAS5 表达显著下降，且血清 LncRNA GAS5 ＜ 10 ng/ml 者患 2 型糖尿病的概率几乎高 12 倍。进一步研究显示，在 2 型糖尿病患者的脂肪组织中，LncRNA GAS5 水平低于非糖尿病患者，LncRNA GAS5 通过调节胰岛素反应性 4 型葡萄糖转运蛋白(insulin-responsive glucose transporter type 4，GLUT4)的转运，进而影响非糖尿病脂肪细胞对葡萄糖的摄取和代谢[40-41]。Fawzy 等[42]也发现，与健康者相比，2 型糖尿病患者中 LncRNA GAS5 的表达下调，其表达水平与糖化血红蛋白水平无关，提示 LncRNA GAS5 的表达与糖尿病的早期相关。LncRNA GAS5 在 2 型糖尿病患者血清中的水平可能成为糖尿病诊断标志物，并且可能是治疗的潜在候选药物。

综上所述，LncRNA GAS5 可以调控炎性反应、脂质代谢、血糖代谢、血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖等导致脑卒中及其相关疾病的发生、发展。同时，LncRNA GAS5 可作为动脉粥样硬化、高血压、冠心病和糖尿病在临床诊断和治疗过程中新的潜在靶标。但截至目前，关于 LncRNA GAS5 在脑卒中及其相关疾病的发生、发展的作用和具体机制中的研究

数量仍较少，研究内容仍不够全面，如关于LncRNA GAS5在出血性脑卒中和1型糖尿病中的研究鲜有报道，期待在后续研究中进一步揭示。

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 文章构思、文献整理、撰写论文为朱佩仪、李胜男，文章选题及文章修改为邓福、王莹、胡幸娟，文章审校为李友

参 考 文 献

[1] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2018, 172(3): 393-407. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.011.

[2] Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases[J]. Circ Res, 2015, 116(4): 737-750. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302521.

[3] Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells[J]. Cell, 1988, 54(6): 787-793. DOI: 10.1016/s0092-8674(88)91065-3.

[4] Rolli E, Ragni E, de Medina-Redondo M, et al. Expression, stability, and replacement of glucan-remodeling enzymes during developmental transitions in Saccharomyces cerevisiae[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(9): 1585-1598. DOI: 10.1091/mbc.E10-03-0268.

[5] Song S, Liang L, Fonarow GC, et al. Comparison of clinical care and in-hospital outcomes of Asian American and White patients with acute ischemic stroke[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(4): 430-439. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4410.

[6] Zhao RB, Zhu LH, Shu JP, et al. GAS5 silencing protects against hypoxia/ischemia-induced neonatal brain injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 285-291. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.070.

[7] Zhao JH, Wang B, Wang XH, et al. Effect of lncRNA GAS5 on the apoptosis of neurons via the notch1 signaling pathway in rats with cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(22): 10083-10091. DOI: 10.26355/eurrev_201911_19576.

[8] Zheng ZS, Liu SY, Wang CH, et al. A functional polymorphism rs145204276 in the promoter of long noncoding RNA GAS5 is associated with an increased risk of ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(12): 3535-3541. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.016.

[9] Chen FH, Zhang LX, Wang EE, et al. LncRNA GAS5 regulates ischemic stroke as a competing endogenous RNA for miR-137 to regulate the Notch1 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(1): 184-190. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.022.

[10] Li J, Lv H, Che YQ. Long non-coding RNA Gas5 potentiates the effects of microRNA-21 downregulation in response to ischaemic brain injury[J]. Neuroscience, 2020, 437: 87-97. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.01.014.

[11] Shangguan Y, Han JH, Su HS. GAS5 knockdown ameliorates apoptosis and inflammatory response by modulating miR-26b-5p/Smad1 axis in cerebral ischaemia/reperfusion injury[J]. Behav Brain Res, 2020, 379: 112370. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112370.

[12] Zhang XC, Gu AP, Zheng CY, et al. YY1/LncRNA GAS5 complex aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury through enhancing neuronal glycolysis[J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 107682. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107682.

[13] Hu HY, Chi WC, Chang KH, et al. The World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 can predict the institutionalization of patients with stroke[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2017, 53(6): 856-862. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04615-9.

[14] Shen SH, Zheng XL, Zhu ZX, et al. Silencing of GAS5 represses the malignant progression of atherosclerosis through upregulation of miR-135a[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109302. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109302.

[15] Chen L, Yao H, Hui JY, et al. Global transcriptomic study of atherosclerosis development in rats[J]. Gene, 2016, 592(1): 43-48. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.023.

[16] Shen Z, She Q. Association between the deletion allele of Ins/Del polymorphism (Rs145204276) in the promoter region of GAS5 with the risk of atherosclerosis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1431-1443. DOI: 10.1159/000493447.

[17] Chen L, Yang WJ, Guo YJ, et al. Exosomal lncRNA GAS5 regulates the apoptosis of macrophages and vascular endothelial cells in atherosclerosis[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0185406. DOI: 10.1371/journal.pone.0185406.

[18] Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(4): 577-584. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.

[19] Thompson AAR, Lawrie A. Targeting vascular remodeling to treat pulmonary arterial hypertension[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(1): 31-45. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.005.

[20] Brown IAM, Diederich L, Good ME, et al. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): 1969-1985. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311229.

[21] Wang YNZ, Shan K, Yao MD, et al. Long noncoding RNA-GAS5: a novel regulator of hypertension-induced vascular remodelin[J]. Hypertension, 2016, 68(3): 736-748. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07259.

[22] Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, et al. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension[J]. Hypertension, 2012, 60(5): 1094-1103. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189142.

[23] Wu YJ, Zhang Z, Ren SF, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in the serum and myocardium of spontaneous hypertensive rats[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(6): 6399-6404. DOI: 10.1007/s11033-019-05086-x.

[24] Li L, Li X, The E, et al. Low expression of lncRNA-GAS5 is implicated in human primary varicose great saphenous veins[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120550. DOI: 10.1371/journal.pone.0120550.

[25] Tao H, Zhang JG, Qin RH, et al. LncRNA GAS5 controls cardiac fibroblast activation and fibrosis by targeting miR-21 via PTEN/MMP-2 signaling pathway[J]. Toxicology, 2017, 386: 11-18. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.007.

[26] Tang R, Zhang G, Wang YC, et al. The long non-coding RNA GAS5 regulates transforming growth factor β (TGF-β)-induced smooth muscle cell differentiation via RNA Smad-binding elements[J]. J Biol Chem, 2017, 292(34): 14270-14278. DOI: 10.1074/jbc.M117.790030.

[27] Simion V, Haemmig S, Feinberg MW, et al. LncRNAs in

vascular biology and disease[J]. Vascul Pharmacol, 2019, 114: 145-156. DOI: 10.1016/j.vph.2018.01.003.

[28] Hao XW, Li H, Zhang P, et al. Down-regulation of lncRNA Gas5 promotes hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation by regulating KCNK3 expression[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 889: 173618. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173618.

[29] Tang R, Mei XH, Wang YC, et al. LncRNA GAS5 regulates vascular smooth muscle cell cycle arrest and apoptosis via p53 pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(9): 2516-2525. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.05.022.

[30] Yang Y, Han X, Chen Y, et al. Association between modifiable lifestyle and the prevalence of atrial fibrillation in a Chinese population: based on the cardiovascular health score[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(11): 1061-1067. DOI: 10.1002/clc.22771.

[31] Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Lancet, 2016, 388(10046): 806-817. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0.

[32] Tao H, Shi P, Zhao XD, et al. MeCP2 inactivation of LncRNA GAS5 triggers cardiac fibroblasts activation in cardiac fibrosis[J]. Cell Signal, 2020, 74: 109705. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109705.

[33] Lu J, Xu FQ, Guo JJ, et al. Long noncoding RNA GAS5 attenuates cardiac fibroblast proliferation in atrial fibrillation via repressing ALK5[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(17): 7605-7610. DOI: 10.26355/eurrev_201909_18883.

[34] Shi JR, Chen LY, Chen S, et al. Circulating long noncoding RNA, GAS5, as a novel biomarker for patients with atrial fibrillation[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(1): e23572. DOI: 10.1002/jcla.23572.

[35] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2215-2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

[36] 张健, 袁戈恒. 糖尿病卒中: 被忽视的大血管并发症[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(11): 864-869. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200615-00369.
Zhang J, Yuan GH. Diabetic stroke: a neglected macrovascular complication[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2020, 12(11): 864-869.

[37] Cao WJ, Ling YF, Wu F, et al. Higher fasting glucose next day after intravenous thrombolysis is independently associated with poor outcome in acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(1): 100-103. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.029.

[38] Carter G, Miladinovic B, Patel AA, et al. Circulating long noncoding RNA GAS5 levels are correlated to prevalence of type 2 diabetes mellitus[J]. BBA Clin, 2015, 4: 102-107. DOI: 10.1016/j.bbacli.2015.09.001.

[39] Shi Y, Parag S, Patel R, et al. Stabilization of lncRNA GAS5 by a small molecule and its implications in diabetic adipocytes[J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(3): 319-330. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.11.012.

[40] Elmendorf JS. Fractionation analysis of the subcellular distribution of GLUT-4 in 3T3-L1 adipocytes[J]. Methods Mol Med, 2003, 83: 105-111. DOI: 10.1385/1-59259-377-1: 105.

[41] Shi Y, Patel NA, Cai JF. Discovery of a macrocyclic γ-AApeptide binding to lncRNA GAS5 and its therapeutic implication in Type 2 diabetes[J]. Future Med Chem, 2019, 11(17): 2233-2235. DOI: 10.4155/fmc-2019-0148.

[42] Fawzy MS, Abdelghany AA, Toraih EA, et al. Circulating long noncoding RNAs H19 and GAS5 are associated with type 2 diabetes but not with diabetic retinopathy: a preliminary study[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(3): 365-371. DOI: 10.17305/bjbms.2019.4533.

(收稿日期: 2021-01-17)
(本文编辑: 赵金鑫)