

• 论 著 •

lncRNA SNHG15 通过调控 miR-942-5p 表达减轻 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和细胞凋亡的研究*

张文娟¹, 戴婷丽², 李 沛^{3△}

青海省人民医院:1. 健康管理部;2. 病理科;3. 神经内科, 青海西宁 810000

摘 要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA) 小核仁 RNA 宿主基因 15(SNHG15)对 β 淀粉样蛋白 25-35(Aβ₂₅₋₃₅)诱导的 PC12 细胞氧化应激和细胞凋亡的影响及分子机制。方法 将 PC12 细胞分为 Con 组、Aβ₂₅₋₃₅ 组、Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 组、Aβ₂₅₋₃₅ + si-NC 组、Aβ₂₅₋₃₅ + 微小 RNA(miR)-942-5p 组、Aβ₂₅₋₃₅ + miR-NC 组、Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-942-5p 组、Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-NC 组;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 表达水平;酶联免疫吸附试验检测细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)表达水平;蛋白质印迹法检测蛋白表达;流式细胞术检测细胞凋亡;双荧光素酶报告实验检测 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 靶向关系。结果 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞中 lncRNA SNHG15、MDA、Bax 表达水平及细胞凋亡率升高,SOD 活性、miR-942-5p、Bcl-2 表达水平降低($P<0.05$)。抑制 lncRNA SNHG15 表达或过表达 miR-942-5p 后,SOD 活性、Bcl-2 表达水平升高,细胞凋亡率、MDA、Bax 表达水平降低($P<0.05$)。lncRNA SNHG15 靶向调控 miR-942-5p。下调 miR-942-5p 表达逆转了抑制 lncRNA SNHG15 表达对 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的作用。结论 抑制 lncRNA SNHG15 表达通过上调 miR-942-5p 表达减轻 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和细胞凋亡。

关键词:长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 15; 微小 RNA-942-5p; 氧化应激; 细胞凋亡

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 23. 013 **中图法分类号:**R741. 02

文章编号:1673-4130(2023)23-2880-06 **文献标志码:**A

lncRNA SNHG15 attenuates Aβ₂₅₋₃₅-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells
by regulating the expression of miR-942-5p
ZHANG Wenjuan¹, DAI Tingli², LI Pei^{3△}

1. Department of Health Management; 2. Department of Pathology; 3. Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 15 (lncRNA SNHG15) on the oxidative stress and apoptosis of PC12 cells induced by β-amyloid protein 25-35 (Aβ₂₅₋₃₅) and its molecular mechanism. **Methods** PC12 cells were divided into Con group, Aβ₂₅₋₃₅ group, Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 group, Aβ₂₅₋₃₅ + si-NC group, Aβ₂₅₋₃₅ + microRNA(miR)-942-5p group, Aβ₂₅₋₃₅ + miR-NC group, Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-942-5p group, Aβ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-NC group. The expression levels of lncRNA SNHG15 and miR-942-5p were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR). Cell superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) expression level were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Western blot was used to detect protein expression. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The targets relationship of lncRNA SNHG15 and miR-942-5p was detected by dual luciferase reporter assay. **Results** In PC12 cells induced by Aβ₂₅₋₃₅, the expression levels of lncRNA SNHG15, MDA, Bax and the apoptosis rate were increased, while the SOD activity, miR-942-5p and Bcl-2 expression levels were decreased ($P<0.05$). After inhibiting the expression of lncRNA SNHG15 or overexpressing miR-942-5p, SOD activity and Bcl-2 expression level were increased, while apoptosis rate, MDA and Bax expression levels were decreased ($P<0.05$). lncRNA SNHG15 targeted miR-942-5p. Down-regulating the expression of miR-942-5p reversed the effect of inhibiting the expression of lncRNA SNHG15 on the oxidative stress and apoptosis of PC12 cells induced by Aβ₂₅₋₃₅. **Conclusion** Inhibition of lncRNA SNHG15 expression could reduce oxidative stress and apoptosis induced by Aβ₂₅₋₃₅ in PC12 cells by up-regulating the expression of

* 基金项目:青海省卫生健康委员会指导性计划课题(2019-WJZDX-01)。
作者简介:张文娟,女,主治医师,主要从事神经内科学相关研究。 △ 通信作者, E-mail: npuc06@163. com。

miR-942-5p.

Key words: long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 15; microRNA-942-5p; oxidative stress; apoptosis

阿尔茨海默病(AD)是一种慢性进行性神经系统退行性疾病,其发病机制复杂,与 β 淀粉样蛋白(A β)沉积、tau 蛋白神经纤维缠结、神经元丢失、神经炎症、氧化应激等密切相关,AD 患者脑中神经元丢失的机制可能是凋亡引起的;目前药物治疗只能改善一些症状,还有部分患者治疗不佳^[1-3]。研究表明长链非编码 RNA(lncRNA)参与了 AD 相关的病理生理学进展,确定 lncRNA 相关的竞争性内源 RNA 网络可以有助于 AD 诊断和将来治疗策略^[4]。小核仁 RNA 宿主基因 15(SNHG15)是一种 lncRNA,研究报道 lncRNA SNHG15 可通过调节微小 RNA(miR)-455-3p/肿瘤蛋白 P53 诱导性核蛋白 1 轴促进氧-葡萄糖剥夺/复氧诱导的神经元凋亡、炎症和氧化损伤^[5]。抑制 lncRNA SNHG15 通过靶向 miR-183-5p/叉头转录因子 1 轴防止脑缺血再灌注损伤^[6]。StarBase 在线分析软件预测发现 lncRNA SNHG15 与 miR-942-5p 有结合位点。研究报道 miR-942-5p 在氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞中表达下调, circ_0003204 通过调节 miR-942-5p/组蛋白去乙酰化酶 9 调控氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞中的细胞生长、氧化应激和炎症^[7]。但尚未有报道明确 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 在 AD 中的功能和调节机制。因此,本实验旨在探讨 miR-942-5p 参与的 AD 细胞模型中, lncRNA SNHG15 对 β 淀粉样蛋白 25-35(A β_{25-35})诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的机制。

1 材料与方法

1.1 材料 源自大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤的 PC12 细胞购自美国 ATCC 公司, DMEM 培养基、A β_{25-35} 购自美国 Sigma 公司, lncRNA SNHG15 小干扰 RNA(si-SNHG15)、miR-942-5p 模拟物(miR-942-5p)、miR-942-5p 抑制剂(anti-miR-942-5p)及相应的阴性对照 si-NC、miR-NC、anti-miR-NC 购自上海生工生物公司, Trizol 试剂、荧光定量试剂盒、逆转录试剂盒购自日本 Takara 公司, miRNA 提取试剂盒购自上海翌圣生物公司, miRNA 逆转录试剂盒购自上海博尔森公司, 超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒购自上海碧云天生物公司, 蛋白提取试剂盒、双荧光素酶报告基因试剂盒、凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝公司, 抗体 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、羊抗兔二抗购自英国 abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞处理、分组 采用 DMEM 培养基培养 PC12 细胞, 以 40 μ g/L 的 A β_{25-35} 处理 PC12 细胞建立

损伤模型, 记为 A β_{25-35} 组, 正常培养的细胞记为 Con 组; 将 si-SNHG15、si-NC、miR-942-5p 及 miR-NC 转染至 PC12 细胞后用 40 μ g/L 的 A β_{25-35} 处理, 记为 A β_{25-35} + si-SNHG15 组、A β_{25-35} + si-NC 组、A β_{25-35} + miR-942-5p 组、A β_{25-35} + miR-NC 组; 将 lncRNA SNHG15 干扰表达载体分别与 miR-942-5p 抑制剂、阴性对照转染至 PC12 细胞后用 40 μ g/L 的 A β_{25-35} 处理, 记为 A β_{25-35} + si-SNHG15 + anti-miR-942-5p 组、A β_{25-35} + si-SNHG15 + anti-miR-NC 组。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 lncRNA SNHG15、miR-942-5p 相对表达水平 提取各组细胞总 RNA, 逆转录成 cDNA, 按照荧光定量试剂盒进行 qRT-PCR, 以 GAPDH、U6 为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 lncRNA SNHG15、miR-942-5p 相对表达水平, 其中 miR-942-5p 通过使用特定的 RNA 提取试剂盒并通过茎环法逆转录成 cDNA 然后进行 PCR 反应。lncRNA SNHG15 上游引物序列: 5'-CACAAGAGT-GCCTGCCATC-3', 下游引物序列: 5'-GGCAGC-CACTGAAGGTATC-3'; miR-942-5p 上游引物序列: 5'-AGGGTCTTCTCTGTTTGGC-3', 下游引物序列: 5'-GTTGTGTTGTTGTTGTTTGT-3'。

1.2.3 酶联免疫吸附试验检测 SOD 活性、MDA 表达水平 收集各组细胞, 胰酶消化后, 离心, 收集上清液, 通过使用相应的试剂盒检测细胞 SOD 活性和 MDA 表达水平, 具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。采用酶标仪检测各组指标吸光度, 最后绘制标准曲线, 分析其表达水平变化。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 收集各组细胞, 使用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后加入 500 μ L 的结合缓冲液重悬细胞, 然后加 10 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L PI, 避光孵育 10 min, 快速使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.2.5 蛋白质印迹法(Western blot)检测蛋白表达 收集各组细胞, 加入含蛋白酶抑制剂的裂解液提取各组细胞总蛋白, 参照 BCA 蛋白定量试剂盒操作步骤检测蛋白质浓度。蛋白质变性后使用 10% 聚丙烯酰胺凝胶进行电泳并转至聚偏二氟乙烯膜, 加入 5% 脱脂牛奶在室温下将膜封闭 1 h, 然后加入 Bax、Bcl-2、GAPDH 一抗(1 : 1 000), 在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 加二抗(1 : 2 000)室温孵育 2 h 后采用 ECL 法显影, 采用凝胶成像分析仪扫描条带灰度值, 以 GAPDH 为内参, 分析 Bax、Bcl-2 蛋白条带的灰度值。

1.2.6 双荧光素酶报告实验 构建 lncRNA SNHG15 野生型、突变型荧光素酶载体(WT-SNHG15 和 MUT-SNHG15)。将 PC12 细胞接种到

6 孔板中,使用 Lipofectamine 2000 转染试剂将 WT-SNHG15 和 MUT-SNHG15 分别与 miR-NC 或 miR-942-5p mimics 共转染至细胞,24 h 后按照说明书检测荧光素酶活性。

将 pcDNA、pcDNA-SNHG15、si-NC、si-SNHG15 转染至 PC12 细胞,用 1.2.2 中方法检测 miR-942-5p 表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

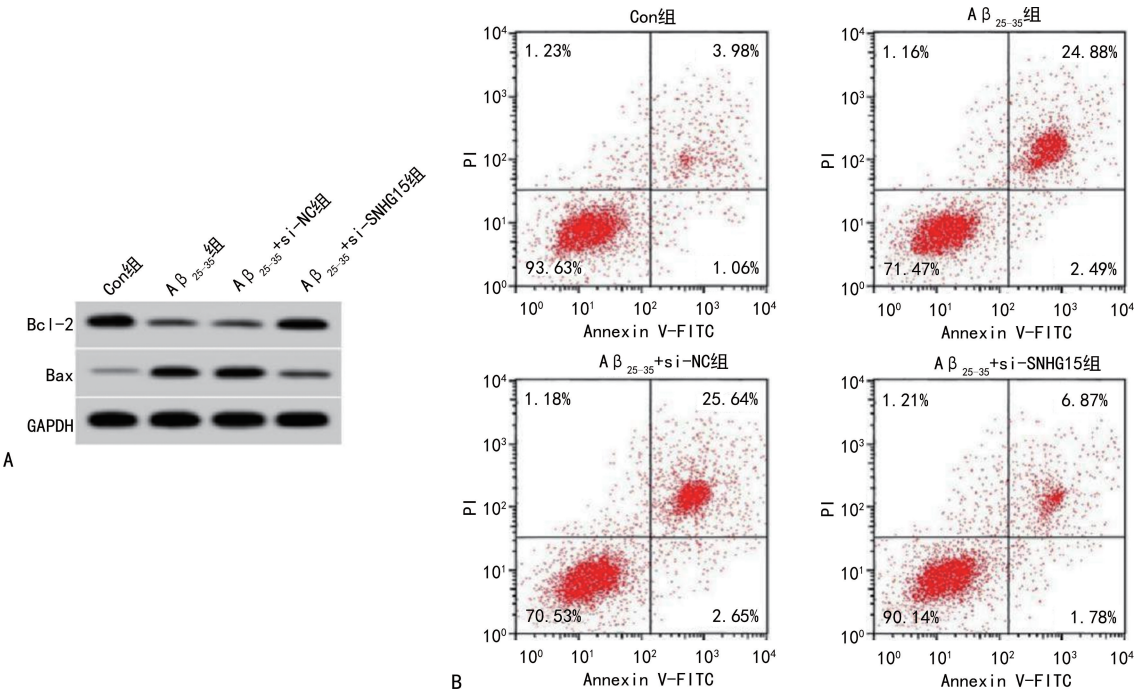
2 结 果

2.1 lncRNA SNHG15、miR-942-5p 在 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞中的表达 与 Con 组比较, $A\beta_{25-35}$ 组 PC12 细胞中 lncRNA SNHG15 表达水平升高,miR-942-5p 表达水平降低($P < 0.05$),见表 1。

2.2 抑制 lncRNA SNHG15 表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的影响 $A\beta_{25-35}$ 组 PC12 细胞中 lncRNA SNHG15、MDA、Bax 表达水平及细胞凋亡率较 Con 组高,SOD 活性、Bcl-2 表达水平较 Con 组低($P < 0.05$); $A\beta_{25-35}$ + si-SNHG15 组 PC12 细胞中 lncRNA SNHG15、MDA、Bax 表达水平及细胞凋亡率较 $A\beta_{25-35}$ + si-NC 组低,SOD 活性、Bcl-2 表达水平较 $A\beta_{25-35}$ + si-NC 组高($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 在 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞中的表达($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	lncRNA SNHG15	miR-942-5p
Con 组	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
$A\beta_{25-35}$ 组	4.28 ± 0.38	0.52 ± 0.04
t	25.895	36.000
P	<0.001	<0.001



注:A 为凋亡相关蛋白 Western blot 效果图;B 为细胞凋亡流式图。
图 1 抑制 lncRNA SNHG15 表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡的影响

表 2 抑制 lncRNA SNHG15 表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	lncRNA SNHG15	SOD 活性 (U/mg)	MDA (nmol/mg)	细胞凋亡率 (%)	Bcl-2	Bax
Con 组	1.00 ± 0.01	83.15 ± 7.76	1.41 ± 0.14	5.14 ± 0.48	0.75 ± 0.05	0.13 ± 0.02
$A\beta_{25-35}$ 组	4.33 ± 0.39 ^a	24.21 ± 2.22 ^a	7.34 ± 0.56 ^a	27.37 ± 2.29 ^a	0.22 ± 0.02 ^a	0.57 ± 0.04 ^a
$A\beta_{25-35}$ + si-NC 组	4.37 ± 0.37	23.52 ± 2.44	7.38 ± 0.53	28.29 ± 3.03	0.21 ± 0.03	0.59 ± 0.04
$A\beta_{25-35}$ + si-SNHG15 组	1.95 ± 0.19 ^b	72.96 ± 6.04 ^b	2.47 ± 0.22 ^b	8.65 ± 0.78 ^b	0.67 ± 0.04 ^b	0.20 ± 0.02 ^b
F	321.784	333.372	542.291	349.735	551.722	539.400
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Con 组比较,^a $P < 0.05$;与 $A\beta_{25-35}$ + si-NC 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 lncRNA SNHG15 靶向调控 miR-942-5p Star-Base 在线分析软件预测 lncRNA SNHG15 与 miR-

942-5p 有互补的核苷酸序列,见图 2。双荧光素酶报 告结果显示,与 miR-NC + WT-SNHG15 比较,miR-

942-5p+WT-SNHG15 相对荧光素酶活性下降($P<0.05$),与 miR-NC+MUT-SNHG15 比较,miR-942-5p+MUT-SNHG15 相对荧光素酶活性基本不变($P>0.05$),见表 3。pcDNA-SNHG15 组 miR-942-5p 表达水平(0.42 ± 0.04)低于 pcDNA 组(1.00 ± 0.06),差异有统计学意义($P<0.05$),si-SNHG15 组 miR-942-5p 表达水平(3.23 ± 0.33)高于 si-NC 组(1.01 ± 0.06),差异有统计学意义($P<0.05$)。

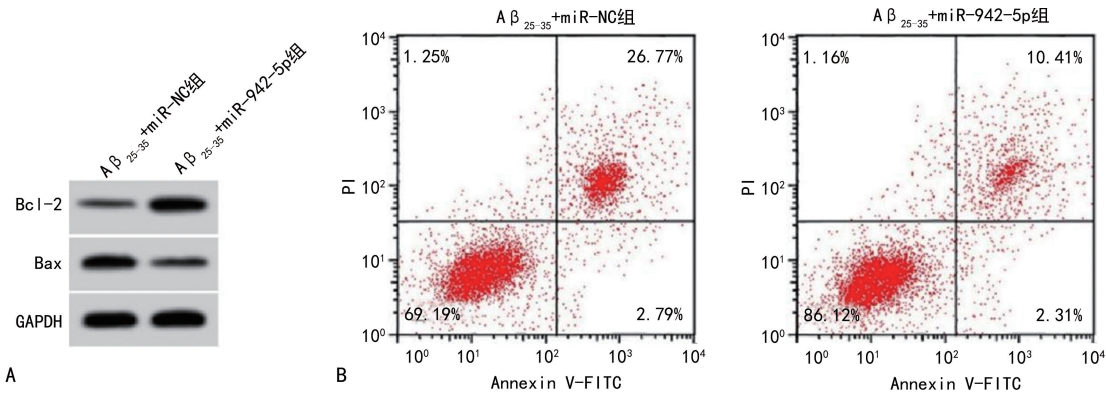


图 2 lncRNA SNHG15 与 miR-942-5p 互补的核苷酸序列

2.4 miR-942-5p 过表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的影响 $A\beta_{25-35}$ + miR-942-5p 组 SOD 活性、miR-942-5p、Bcl-2 表达水平较 $A\beta_{25-35}$ +

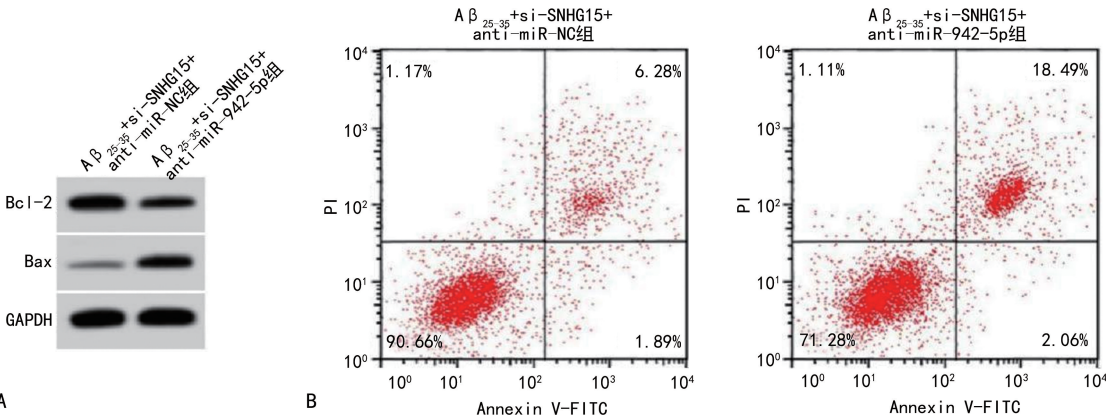
miR-NC 组高,MDA、Bax 表达水平及细胞凋亡率较 $A\beta_{25-35}$ + miR-NC 组低($P<0.05$),见图 3、表 4。
2.5 下调 miR-942-5p 表达逆转了抑制 lncRNA SNHG15 表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的作用 与 $A\beta_{25-35}$ + si-SNHG15 + anti-miR-NC 组比较, $A\beta_{25-35}$ + si-SNHG15 + anti-miR-942-5p 组 SOD 活性、miR-942-5p、Bcl-2 表达水平降低,细胞凋亡率及 MDA、Bax 表达水平升高($P<0.05$),见图 4、表 5。

表 3 双荧光素酶报告实验结果($\bar{x}\pm s,n=9$)		
组别	WT-SNHG15	MUT-SNHG15
miR-NC 组	0.98 ± 0.06	0.97 ± 0.05
miR-942-5p 组	0.36 ± 0.04	0.99 ± 0.06
<i>t</i>	25.794	0.768
<i>P</i>	<0.001	0.454



注:A为凋亡相关蛋白 Western blot 效果图;B为细胞凋亡流式图。
图 3 miR-942-5p 过表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡的影响

表 4 miR-942-5p 过表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的影响($\bar{x}\pm s,n=9$)						
组别	miR-942-5p	SOD 活性 (U/mg)	MDA (nmol/mg)	细胞凋亡率 (%)	Bcl-2	Bax
$A\beta_{25-35}$ + miR-NC 组	1.00 ± 0.01	21.81 ± 2.20	7.58 ± 0.51	29.56 ± 2.35	0.23 ± 0.03	0.58 ± 0.04
$A\beta_{25-35}$ + miR-942-5p 组	3.26 ± 0.27	65.22 ± 5.52	3.17 ± 0.31	12.72 ± 1.04	0.61 ± 0.04	0.28 ± 0.03
<i>t</i>	25.111	21.916	22.167	19.659	22.800	18.000
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A为凋亡相关蛋白 Western blot 效果图;B为细胞凋亡流式图。
图 4 下调 miR-942-5p 表达逆转了抑制 lncRNA SNHG15 表达对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡的作用

表 5 下调 miR-942-5p 表达逆转了抑制 lncRNA SNHG15 表达对 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的作用($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	miR-942-5p	SOD 活性(U/mg)	MDA (nmol/mg)	细胞凋亡率(%)	Bcl-2	Bax
Aβ ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-NC 组	1.00 ± 0.01	74.96 ± 5.97	2.39 ± 0.27	8.17 ± 0.77	0.68 ± 0.04	0.19 ± 0.02
Aβ ₂₅₋₃₅ + si-SNHG15 + anti-miR-942-5p 组	0.27 ± 0.02	32.73 ± 3.02	6.32 ± 0.49	20.55 ± 2.31	0.32 ± 0.03	0.49 ± 0.04
<i>t</i>	109.500	18.936	21.074	15.253	21.600	20.125
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

AD 是一种起病隐匿的退行性神经系统疾病,在 AD 早期病理改变发生时,氧化应激发挥重要作用, Aβ 可能为氧化应激作用下的适应性产物;抗氧化应激能力丧失和 Aβ 沉积,最终引起 AD 病理改变的发生与发展^[8-10]。Aβ₂₅₋₃₅ 通常用于诱导 AD 体外模型, Aβ₂₅₋₃₅ 聚集在神经元周围,不仅对神经元有直接的毒性作用,还会增强神经元对氧化应激和自由基的敏感性,导致神经元凋亡^[11]。SOD 是抗氧化酶,MDA 是脂质过氧化产物,它们均是氧化应激指标,已有研究发现,AD 患者血清中 MDA 表达水平升高,SOD 活性降低^[12]。本实验用 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞建立 AD 细胞模型,结果显示,PC-12 细胞中 SOD 活性、Bcl-2 表达水平降低,MDA、Bax 表达水平及细胞凋亡率升高,表明 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导了 PC12 细胞凋亡和氧化应激的产生,提示 AD 细胞模型建立成功。

有研究发现,lncRNA 可以与各种 RNA 和蛋白质相互作用调控细胞增殖、分化、凋亡等生命过程,在维持细胞生理状态,以及一系列人类疾病中起着关键作用,包括神经退行性疾病,一些 lncRNA 可以通过 Aβ 沉积、突出重塑和记忆形成参与 AD 的病理过程^[13-14]。研究报道 lncRNA SNHG15 在心肌梗死患者和缺氧心肌细胞中高表达,其可通过调控 miR-188-5p/磷酸酶及张力蛋白同源基因轴调节缺氧/再灌注损伤后的心肌细胞凋亡^[15]。缺血皮质中 lncRNA SNHG15 表达水平升高,其过表达增强了氧糖剥夺/复氧介导的神经元凋亡及小胶质细胞氧化应激和炎症因子的表达^[16]。本实验结果显示,Aβ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞后,lncRNA SNHG15 表达上调,与上述研究类似,提示 lncRNA SNHG15 可能参与 AD 疾病的发展过程。抑制 lncRNA SNHG15 表达可以抑制 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞凋亡,降低氧化应激反应,但 lncRNA SNHG15 在 AD 中的作用机制尚不清楚。

已发现 lncRNA 可通过靶向调节 miRNA 参与 AD 发生过程。例如,β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 在 Aβ 诱导的神经细胞中表达增加,抑制 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 可通过靶向下调 miR-374b-5p 减轻神经细胞炎症,增强神经元活力^[17]。目前的研究发现,脂多糖处理的 HK-2 细胞中 miR-942-5p 表达水平降低,miR-942-5p 过表达通过靶向叉头框蛋白 O3A 抑制脂多糖诱导的 HK-2 细胞炎症和凋亡^[18]。

lncRNA SOX2-OT 通过靶向 miR-942-5p/DP5 加重阿霉素诱导的心肌细胞凋亡^[19]。上述研究表明, miR-942-5p 与细胞凋亡和炎症相关,但其在 AD 中的作用还不明确。本研究结果显示,Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞中 miR-942-5p 表达水平降低,且过表达 miR-942-5p 可抑制 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞凋亡和氧化应激,提示 miR-942-5p 参与 AD 的发生过程。此外,本研究通过生物信息学预测和实验发现,lncRNA SNHG15 可靶向下调 miR-942-5p 表达,推测抑制 lncRNA SNHG15 可能通过上调 miR-942-5p 减轻 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞氧化应激,并抑制细胞凋亡,提示抑制 lncRNA SNHG15 可通过上调 miR-942-5p 来阻止 AD 的发展。深入研究后发现,下调 miR-942-5p 能够减弱 lncRNA SNHG15 低表达对 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和凋亡的阻碍作用,这也证实了笔者之前的推测。但本研究尚未证实 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 在 AD 中的具体表达情况,后续将通过回顾性临床研究探索 lncRNA SNHG15 和 miR-942-5p 在 AD 患者中的表达来验证本研究推测,为 AD 的治疗提供分子靶点。

综上所述,在 AD 细胞模型中,抑制 lncRNA SNHG15 表达通过上调 miR-942-5p 表达减轻 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞氧化应激和细胞凋亡。这些结果为深入了解 lncRNA SNHG15 在 AD 进展中的作用提供了希望,并可能为寻找新的 AD 治疗方法和诊断标志物提供了可能。

参考文献

[1] 丁杜宇,张巍.阿尔茨海默病的神经调控治疗[J].中国医刊,2019,54(5):16-19.

[2] 王思翔,曾红梅,李扬娜,等.诊断阿尔茨海默病潜在生物标志物的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(7):1173-1176.

[3] 郑易林,谢琼,肖立,等.抗阿尔茨海默病药物研发进展[J].药学进展,2019,43(2):25-35.

[4] MA N,TIE C,YU B,et al. Identifying lncRNA-miRNA-mRNA networks to investigate Alzheimer's disease pathogenesis and therapy strategy[J]. Aging, 2020, 12(3): 2897-2920.

[5] FAN Y,WEI L,ZHANG S,et al. LncRNA SNHG15 knockdown protects against OGD/R-induced neuron injury by downregulating TP53INP1 expression via binding

- to miR-455-3p[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 1019-1030.
 - [6] WEN Y, ZHANG X, LIU X, et al. Suppression of lncRNA SNHG15 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting miR-183-5p/FOXO1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6250-6263.
 - [7] WAN H, YOU T, LUO W. circ_0003204 regulates cell growth, oxidative stress, and inflammation in ox-LDL-induced vascular endothelial cells via regulating miR-942-5p/HDAC9 axis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 646832.
 - [8] 李梦婷, 曾朝阳, 黄文蓉, 等. 阿尔兹海默症的发病机制研究进展[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(76): 39-41.
 - [9] 刘军. 氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(5): 661-668.
 - [10] 张赫, 郑焱. β 淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(5): 702-708.
 - [11] WANG H R, PEI S Y, FAN D X, et al. Luteolin protects pheochromocytoma (PC-12) cells against $A\beta_{25-35}$ -induced cell apoptosis through the ER/ERK/MAPK signalling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2861978-2861986.
 - [12] 符绩军, 张金臣. 阿尔茨海默病患者认知功能变化与氧化应激指标、总雌二醇及生物可利用雌二醇变化的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(10): 535-537.
 - [13] IDDA M L, MUNK R, ABDELMOHSEN K, et al. Non-coding RNAs in Alzheimer's disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2018, 9(2): 10.
 - [14] GUAN F L, GAO Q C, DAI X H, et al. LncRNA RP11-59J16.2 aggravates apoptosis and increases tau phosphorylation by targeting MCM2 in AD[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 824495.
 - [15] CHEN D P, ZHANG Z J, LU X R, et al. Long non-coding RNA SNHG15 regulates cardiomyocyte apoptosis after hypoxia/reperfusion injury via modulating miR-188-5p/PTEN axis[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(2): 283-290.
 - [16] HU C, LI C, MA Q, et al. Inhibition of long noncoding RNA SNHG15 ameliorates hypoxia/ischemia-induced neuronal damage by regulating miR-302a-3p/STAT1/NF- κ B axis[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(4): 325-337.
 - [17] ZHANG J J, WANG R. Deregulated lncRNA MAGI2-AS3 in Alzheimer's disease attenuates amyloid- β induced neurotoxicity and neuroinflammation by sponging miR-374b-5p[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 144: 111180-111205.
 - [18] LUO N, GAO H M, WANG Y Q, et al. MiR-942-5p alleviates septic acute kidney injury by targeting FOXO3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6237-6244.
 - [19] WANG H, LIN X, LI J, et al. Long noncoding RNA SOX2-OT aggravates doxorubicin-induced apoptosis of cardiomyocyte by targeting miR-942-5p/DP5[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 481-492.
- (收稿日期: 2023-04-03 修回日期: 2023-10-14)
-
- (上接第 2879 页)
- [11] AHMED M B, ALGHAMDI A, ISLAM S U, et al. cAMP signaling in cancer: a PKA-CREB and EPAC-centric approach[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2020.
 - [12] RAO M, ZHU Y, CONG X, et al. Knockdown of CREB1 inhibits tumor growth of human gastric cancer in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3361-3368.
 - [13] ZHAO Y J, ZHANG J, WANG Y C, et al. MiR-450a-5p inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion and promotes apoptosis via targeting CREB1 and inhibiting AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633366.
 - [14] YANG B W, BAI J, SHI R C, et al. TGF- β 2 serves as a link between epithelial-mesenchymal transition and tumor mutation burden in gastric cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106532.
 - [15] TIMAR J, KASHOFER K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1029-1038.
 - [16] WON Y, CHOI E. Mouse models of Kras activation in gastric cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(11): 1793-1798.
 - [17] YOON C, TILL J, CHO S J, et al. KRAS activation in gastric adenocarcinoma stimulates epithelial-to-mesenchymal transition to cancer stem-like cells and promotes metastasis[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(9): 1945-1957.
 - [18] ZHAO X, YU Z H, ZANG K. Platelet-derived growth factors affect clinical features and prognosis of gastric cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2108368.
 - [19] XIANG Z, TANG X Y, QU Z Y, et al. Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 202: 539-557.
 - [20] PU X L, JIANG H, LI W, et al. Upregulation of the coatamer protein complex subunit beta 2 (COPB2) gene targets microRNA-335-3p in NCI-H1975 lung adenocarcinoma cells to promote cell proliferation and migration[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e918382.
 - [21] BHANDARI A, ZHENG C, SINDAN N, et al. COPB2 is up-regulated in breast cancer and plays a vital role in the metastasis via N-cadherin and Vimentin[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5235-5245.
 - [22] AN C, LI H, ZHANG X, et al. Silencing of COPB2 inhibits the proliferation of gastric cancer cells and induces apoptosis via suppression of the RTK signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1195-1208.
- (收稿日期: 2023-02-18 修回日期: 2023-10-15)