

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1118.020\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1118.020(2023-05-05))

LncRNA 在缺血性脑卒中血脑屏障损伤中的研究进展*

胡云,周礼鑫,童理,李鑫泰综述,杨剑文[△]审校

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院神经内三科,长沙 410000)

[摘要] 缺血性脑卒中(IS)是全球范围内致残和致死的主要疾病之一,该病的病因及发病机制复杂,其中血脑屏障的破坏会加重缺血性脑卒中的进展。血脑屏障是以脑微血管内皮细胞为核心所形成的重要结构,其完整性在维持中枢神经系统微环境稳态中起着至关重要的作用。同样,血脑屏障破坏是 IS 进展的关键因素。作为调节 IS 血脑屏障的重要因子,长链非编码 RNA(LncRNA)可以通过多种方式影响血脑屏障的结构和功能。该文回顾了有关 LncRNA 在 IS 血脑屏障损伤中的作用的相关研究,探讨了 LncRNA 作为新型生物标志物和治疗剂的潜在临床价值。

[关键词] 长链非编码 RNA;缺血性脑卒中;血脑屏障;脑微血管内皮;周细胞

[中图法分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2864-05

Research progress of LncRNA on blood-brain barrier in ischemic stroke*

HU Yun,ZHOU Lixin,TONG Li,LI Xintai,YANG Jianwen[△]

(Department of Neurology III,The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital,Changsha,Hunan 410000,China)

[Abstract] Ischemia stroke (IS) is one of the leading causes of disability and death worldwide. The etiology and pathogenesis of this disease are complicated, and the destruction of blood-brain barrier (BBB) would aggravate the progression of ischemic stroke. The blood-brain barrier is an important structure formed by cerebral microvascular endothelial cells as the core, and its integrity plays a crucial role in maintaining the homeostasis of the central nervous system microenvironment. Similarly, BBB destruction is a key element in the progression of ischemic stroke. As an important factor regulating the blood-brain barrier in ischemic stroke, Long non-coding RNA (LncRNA) can affect the structure and function of the blood-brain barrier in a variety of ways. In this review, we reviewed relevant studies on the role of LncRNA on the blood-brain barrier in ischemic stroke, and we also discussed their potential clinical applications as novel biomarkers and therapeutic agents.

[Key words] long non-coding RNA; ischemic stroke; blood-brain barrier; brain microvascular endothelium; pericyte

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是脑血管疾病中最常见的类型,其发病机制复杂,与脑损伤后神经细胞的能量衰竭、细胞离子稳态丧失、酸中毒、细胞内钙水平升高、血脑屏障破坏、胶质细胞活化和白细胞浸润等有关^[1]。2019 年流行病学数据显示,缺血性脑卒中仍然是全球致死和致残的主要疾病之一^[2]。血脑屏障是位于血液与神经细胞之间的一种特殊屏障结构,它是由脑毛细血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞及基底膜所组成的细胞联合体,能有效地阻止大多数化合物从血液到中枢神经系统的流入,所有这些单位共同保护神经环境的化学成分,以保持大脑功能正常。在发生脑缺血性事件后,随着血脑屏障通透

性发生改变,脑缺血进一步进展,对于如何维持血脑屏障的完整性是治疗缺血性脑卒中的关键因素。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类新的转录本,其长度超过 200 个核苷酸,在很长一段时间中被认为是基因组转录产生的“垃圾”,不具备任何生物学功能^[3]。近 10 年来,随着基因二代测序技术的发展,LncRNA 是否具有功能,一直存在着激烈的争论。至今,已发现 25 191 种 LncRNA 被收录在人类基因组中^[4],它们通过参与基因的表达调控,可以从表观遗传调控,转录水平及转录后水平发挥作用^[5]。本文总结了有关 LncRNA 在缺血性脑卒中血脑屏障损伤中的作用的相关研究进展,

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(202203072442);湖南省教育厅科学研究项目(20C1135)。 作者简介:胡云(1995—),在读硕士研究生,主要从事脑血管病发病机制的研究。 [△] 通信作者,E-mail:yangjw941168@sina.com。

发现 LncRNA 对缺血性脑卒中血脑屏障具有一定的调节作用,通过保持血脑屏障完整性来达到治疗缺血性脑卒中的目的。

1 LncRNA 对内皮细胞和血管生成的作用

内皮细胞是排列在毛细血管壁上的鳞状上皮细胞,存在于血管内层中,是血脑屏障中关键一环,与其他血管区域的细胞相比,脑微血管内皮细胞的表型具有特异性。它们具有腔内/腔外极化、紧密连接、连接黏附分子(JAMs)和限制极性物质的特定转运机制,这些特性有助于维持血脑屏障的稳定性^[6]。血管生成可以重建或增强缺血区域脑血流,其特征是从现有的血管内皮细胞中长出新的血管,能够将血液和营养输送到脑受损区域。在缺血性脑卒中中,LncRNA 可以通过直接或间接调控内皮细胞、血管生成,进而影响血脑屏障的通透性。

有研究显示,转移相关的肺腺癌转录物 1(MAL-AT1)与缺血性脑卒中关系非常密切,是内皮细胞增生的潜在靶点。有学者发现在氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)诱导的原代小鼠脑微血管内皮细胞(bEnd3 细胞)损伤中,高表达 LncRNA MAL-AT1,促进内皮细胞中血管内皮生长因子 B(VEGFA)、蛋白激酶 B(AKT)、磷酸化 AKT(P-AKT)的表达,而抑制 LncRNA MALAT1 表达后,同样促进内皮细胞的增殖、迁移^[7]。这一发现与既往体外研究结果相符,在沉默 LncRNA MALAT1 后,既促进了内皮细胞新生又促进了细胞迁移,有趣的是,在使用 LncRNA MALAT1 的模拟物后,内皮细胞新生则受到抑制^[8]。WANG 等^[9]发现在培养的小鼠脑微血管内皮细胞中,敲除 LncRNA MALAT1 后,过表达的 15-脂氧合酶-1(15-LOX1)和信号转导及转录激活因子 3(STAT3)蛋白表达下调,细胞增殖、迁移和 CD31 阳性细胞的数量减少,表明 LncRNA MALAT1 可能通过调节 15-LOX1 和 STAT3 的表达来促进血管生成。由此可知,LncRNA MALAT1 可以调控内皮细胞及血管生成。

人类母系表达基因 3(MEG3)最初被发现是一种肿瘤相关的 LncRNA,在脑和内皮细胞中高表达^[10-12]。ZHAN 等^[13]证实在氧糖剥夺/复氧(OGD/R)干预后的大鼠脑微血管内皮细胞模型中抑制 MEG3 可以促进血管生成,当选择性敲除 MEG3 后,NADPH 氧化酶 4(NOX4)和 p53 的表达减少,促血管生成因子[缺氧诱导因子(HIF-1)、VEGF]表达增多,细胞内活性氧生成减少,也可能是通过激活 Notch 或者 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进血管生成^[14-15]。

LncRNA 还可以和微 RNA(miRNA)结合,抑制其与 mRNA 结合,间接调控血脑屏障中内皮细胞或者血管生成。比如前面所提及的 LncRNA MAL-AT1,在缺血情况下,LncRNA MALAT1 通过负调节 miR-126 抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制内皮细胞增

生^[16]。人类母系表达基因 8(MEG8)定位于 14q32 位点,目前已被证明在人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中该基因可以诱导内皮细胞屏障损伤,减少总 VE-钙黏蛋白^[17],由此可知 MEG8 在内皮细胞中具有潜在作用。SUI 等^[18]证明 miR-130a-5p 模拟物可以降低脑微血管内皮细胞(BMECs)活力,在敲除 MEG8 后通过负调节 miR-130a-5p 来抑制 BMECs 的血管生成及 VEGFA 的表达,进而对缺血性脑卒中后的脑缺血起到保护作用。小核仁 RNA 宿主基因(SNHGs)是一组 LncRNA,最早在各类肿瘤中发现,可以诱导癌细胞的增殖、促进细胞周期进展、侵袭和转移^[19]。研究表明 SNHG1 和 SNHG12 与内皮细胞及血管生成存在关联。ZHOU 等^[20]发现在 OGD/R 诱导的 bEnd3 细胞中敲除 SNHG1 后,内皮细胞增殖减少,促进 OGD/R 诱导的损伤,而在下调 miR-298 后细胞损伤逆转,证实 SNHG1 作为 miR-298 的分子海绵来保护脑微血管内皮细胞免受缺氧损伤。CAI 等^[21]在 OGD/R 条件下,发现 SNHG12 在小鼠原代 BMECs 中表达升高,并促进促血管生成因子 VEGFA 和碱性成纤维细胞生长因子(FGFb)的表达及毛细血管样管的形成,miR-199a 模拟物的转染可以降低 BMECs 的活力,然而 miR-199a+pcDNA-SNHG12 的共转染逆转了 miR-199a 诱导的作用,增强了上述过程。结果显示,SNHG12 可以抑制 miR-199a 调节 BMEC 及血管生成,改善 BMECs 缺血性脑卒中的损伤。

脑内皮细胞功能障碍是脑缺血后血脑屏障通透性增加的主要原因,血脑屏障内皮细胞死亡被公认为缺血再灌注后脑出血的前兆^[22],所以内皮细胞功能恢复及血管生成有助于抑制缺血或者出血改变。LncRNA MALAT1、MEG3、MEG8、SNHG1 和 SNHG12 对内皮细胞及血管生成产生正性或负性调控,表明在脑缺血再灌注发生后 LncRNA 可以成为保护血脑屏障完整性的有效方法。

2 LncRNA 对周细胞的作用

周细胞位于微血管周围,用突起包裹毛细血管,在中枢神经系统中大量表达,是组成血脑屏障的重要成分。在缺血损伤急性期,周细胞缺失可以导致血脑屏障损伤和脑水肿^[23]。中枢神经系统周细胞突起可分为 3 种亚型:螺旋周细胞、网状周细胞及非典型形态的新型周细胞,均表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),不同的是表达水平有差异。 α -SMA 是周细胞的主要收缩蛋白,具有收缩性,可以改变毛细血管直径调节微循环血流^[24-25]。在大鼠血管平滑肌细胞(VSMCs)中,zeste 同源物 2(EZH2)增强子和 α -肌动蛋白共同定位于细胞质,能促进 VSMCs 细胞骨架的形成。EZH2 通过 LncRNA 牛磺酸上调基因 1(TUG1)与 α -肌动蛋白耦联促进 α -肌动蛋白甲基化和 F-肌动蛋白聚合。而在敲除 LncRNA TUG1 后,EZH2 与 α -肌动蛋白的共定位减少,VSMCs 的细胞

骨架解聚,证实了 LncRNA TUG1 是细胞骨架形成所必需的^[26]。有研究发现 TUG1 普遍存在于其他组织中,例如脑、肝、肺、肾和血管^[27-30]。根据其标记物表达特点,周细胞中也可能存在 TUG1,并且可能在调控血脑屏障中起着重要作用。但需要注意的是,周细胞大部分标记物不具有特异性,其特点使得周细胞难以与其他血管细胞区分,因此对于周细胞研究的准确性有待进一步探讨。目前 LncRNA 在周细胞中的研究甚少,周细胞在缺血性脑卒中发生后的病理生理机制仍需更深层次的研究,为缺血性脑卒中治疗提供有希望的靶标。

3 LncRNA 对星形胶质细胞尾足的作用

星形胶质细胞参与神经血管单元(NVU)组成,其尾足是血脑屏障形成和脑内稳态的关键成分。缺血性脑损伤后,稳态丧失和渗透压的改变导致星形胶质细胞肿胀,血脑屏障完整性受到破坏。星形胶质细胞表达神经递质受体、离子通道和代谢物转运蛋白,对附近的神经元活动做出反应^[31]。水通道蛋白-4(AQP4)在星形胶质细胞中表达,并介导水穿过血脑屏障,被认为是脑缺血后诱发细胞毒性水肿及血管源性水肿的关键因素^[32-33]。有研究证实,以下 LncRNA 通过分子海绵 miRNA 影响 AQP4 调节诱导血脑屏障通透性。ZHANG 等^[34]证实了在 MCAO/R 小鼠模型中,沉默 LncRNA SNHG14, AQP4 的表达下调,可以减轻梗死体积增加和神经损伤,在 OGD(BV2)干预模型中,阻断了 OGD 引起的炎症和氧化应激,在抑制 miR-199b 后发生逆转。

LncRNA MALAT1 对星形胶质细胞(MA-C 细胞)活力、细胞凋亡和细胞毒性具有重要影响。WANG 等^[35]通过建立 MCAO 小鼠模型,发现 LncRNA MALAT1 的表达明显上调,并可以靶向作用于 miR-145 增加 AQP4 的表达,使小鼠脑梗死体积增加,而在 LncRNA MALAT1 敲除后 miR-145 的水平明显上调, AQP4 的表达下降。这表明,沉默 LncRNA MALAT1 可以通过 miR-145 表达调节 AQP4,从而改善小鼠缺血性脑卒中的损伤。结果显示,SNHG14 和 LncRNA MALAT1 可以靶向作用于相应的 miRNA,对星形胶质细胞具有保护作用,这可能是脑卒中干预治疗的新型靶点。

综上所述,对于 LncRNA 在缺血性脑卒中血脑屏障调节作用的研究中,主要对内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞单独进行了探讨。相对于内皮细胞来说,周细胞及星形胶质细胞研究较少。有证据发现星形胶质细胞可能通过与内皮细胞相互作用促进血脑屏障形成,Wnt/ β -catenin 信号通路是使内皮细胞获得血脑屏障特性的关键环节^[36]。而最新研究发现星形胶质细胞能衍生 Wnt 生长因子,可能促进内皮细胞生成,保持血脑屏障的完整性^[37]。依前文所述不难发现,LncRNA MALAT1 对内皮细胞及星形胶质细胞

均有调节作用。那么血脑屏障组成成分之间的相互作用,能否寻找到交叉或相同作用的靶基因,有助于发现新的药物靶标。此外,LncRNA 作用机制的研究主要集中在相关的 miRNAs 上,LncRNA 可以和 miRNA 结合,抑制其与 mRNA 结合,对 mRNA 的表达进行间接调控,靶向的 miRNA 可以通过生物信息技术提供更多有用的治疗靶标。

4 展 望

在缺血性脑卒中发生后引发的血脑屏障破坏是近年国内外研究的热点,其具体机制尚未阐明。防止血脑屏障破坏是脑卒中干预中的重要治疗策略。LncRNA 参与基因的表达调控,在肿瘤、神经系统疾病等多种疾病中发挥作用,但在脑卒中后血脑屏障破坏中的具体功能仍然很大程度上未知。LncRNA 作为生物标志物、治疗靶点和新的表观遗传干预工具,目前研究仍处于动物实验阶段。就当前而言,选择合适的 LncRNA 作为脑缺血诊断和预后标志物还为时尚早。首先阐明 LncRNA 的生物学功能是一个难点,目前对于 LncRNA 的作用机制研究不够深刻、全面,而且部分 LncRNA 缺乏特异性,可能引起一些未知的中枢神经系统不良反应;其次,由于技术上的限制,很难避免脱靶效应和基因座缺失效应,而脱靶效应和基因座缺失效应一旦发生,则是难以挽回的灾难;最后,由于血脑屏障的存在,靶向抑制脑内核糖核酸酶也是当前的一个挑战。LncRNA 的研究在缺血性脑卒中中仍处于黄金时期,虽然动物实验阶段研究周期长,但相信在不久的将来,随着技术越来越成熟、科研成果不断更新,可以寻找到更多有助于改善脑卒中血脑屏障的靶点。

参考文献

- [1] WOODRUFF T M, THUNDYIL J, TANG S C, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 6(1):11.
- [2] FEIGIN V L, STARK B A, JOHNSON C O, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [3] PALAZZO A F, KOONIN E V. Functional long non-coding rnas evolve from junk transcripts [J]. *Cell*, 2020, 183(5):1151-1161.
- [4] LI Z, LIU L, JIANG S, et al. LncExpDB: an expression database of human long non-coding rnas[J]. *Nucleic Acid Res*, 2021, 49(D1):D962-968.

- [5] GIL N, ULITSKY I. Regulation of gene expression by cis-acting long non-coding rnas[J]. *Nature Rev Genet*, 2020, 21(2):102-117.
- [6] HANSEN L, LOHFINK N, VUTUKURI R, et al. Endothelial sphingosine-1-phosphate receptor 4 regulates blood-brain barrier permeability and promotes a homeostatic endothelial phenotype[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(10):1908-1929.
- [7] 狄云海. LncRNA malat1 与 microrna181b 调控缺血性脑卒中后血管新生的初步研究[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [8] CHEN S, MA P, ZHAO Y, et al. Biological function and mechanism of malat-1 in renal cell carcinoma proliferation and apoptosis: role of the malat-1-livin protein interaction[J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(5):577-585.
- [9] WANG C, QU Y, SUO R, et al. Long non-coding rna malat1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2970-2983.
- [10] MCLAUGHLIN D, VIDAKI M, RENIERI E, et al. Expression pattern of the maternally imprinted gene gtl2 in the forebrain during embryonic development and adulthood[J]. *Gene Expr Patterns*, 2006, 6(4):394-399.
- [11] ZHANG X, ZHOU Y, MEHTA K R, et al. A pituitary-derived meg3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11):5119-5126.
- [12] MICHALIK K M, YOU X, MANAVSKI Y, et al. Long noncoding rna malat1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1389-1397.
- [13] ZHAN R, XU K, PAN J, et al. Long noncoding rna meg3 mediated angiogenesis after cerebral infarction through regulating p53/nox4 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3):700-706.
- [14] LIU J, LI Q, ZHANG K, et al. Downregulation of the long non-coding rna meg3 promotes angiogenesis after ischemic brain injury by activating notch signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10):8179-8190.
- [15] YOU D, YOU H. Repression of long non-coding rna meg3 restores nerve growth and alleviates neurological impairment after cerebral ischemia-reperfusion injury in a rat model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111:1447-1457.
- [16] ZHANG L, YANG H, LI W J, et al. LncRNA malat1 promotes ogd-induced apoptosis of brain microvascular endothelial cells by sponging mir-126 to repress PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9):2091-2099.
- [17] KREMER V, STANICEK L, VAN INGEN E, et al. The long non-coding rna meg8 induces an endothelial barrier through regulation of microrna-370 and -494 processing[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(12):jcs259671.
- [18] SUI S, SUN L, ZHANG W, et al. LncRNA meg8 attenuates cerebral ischemia after ischemic stroke through targeting mir-130a-5p/vegfa signaling[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(6):1311-1324.
- [19] ZIMTA A, TIGU A B, BRAICU C, et al. An emerging class of long non-coding rna with oncogenic role arises from the snorna host genes [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:389.
- [20] ZHOU X, XU B, GU Y, et al. Long noncoding rna snhg1 protects brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging mir-298 and upregulating sik1 expression[J]. *Biotechnol Letters*, 2021, 43(6):1163-1174.
- [21] CAI Y, LONG F Q, SU Q J, et al. LncRNA snhg12 ameliorates brain microvascular endothelial cell injury by targeting mir-199a[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(11):1919-1926.
- [22] SIMARD J M, KENT T A, CHEN M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3):258-268.
- [23] YANG S, JIN H, ZHU Y, et al. Diverse functions and mechanisms of pericytes in ischemic stroke[J/OL]. *Current Neuropharmacol*, 2017, 15(6):892-905.
- [24] ALARCON-MARTINEZ L, YILMAZ-OZCAN S, YEMISCI M, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection[J]. *Elife*, 2018, 7:e34861.
- [25] ALARCON-MARTINEZ L, VILAFRANCA-BAUGHMAN D, QUINTERO H, et al. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling[J]. *Nature*, 2020, 585(7823):91-95.
- [26] CHEN R, KONG P, ZHANG F, et al. EZH2-mediated α -actin methylation needs LncRNA

- tug1, and promotes the cortex cytoskeleton formation in vsmcs[J]. *Gene*, 2017, 616:52-57.
- [27] XIE M Y, DENG Y T, HUANG Y J, et al. LncRNA tug1 regulates autophagy in atherosclerosis by sponging miR-145-5p[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 369:47.
- [28] ZHANG Y, ZHANG H, HU L, et al. LncRNA tug1 regulates hyperuricemia-induced renal fibrosis in a rat model[J/OL]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(9):1365-1375.
- [29] TAN W Q, YUAN L, CAO X, et al. Overexpression of LncRNA tug1 enhances the efficacy of dccik immunotherapy in neuroblastoma in vitro and in vivo[J]. *Cancer Biomark*, 2023, 36(1):53-61.
- [30] FARZANEH M, GHASEMIAN M, GHAED RAHMATI F, et al. Functional roles of LncRNA-tug1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Life Sci*, 2022, 308:120974.
- [31] VERKHRATSKY A, NEDERGAARD M. Physiology of astroglia[J]. *Physiological Rev*, 2018, 98(1):239-389.
- [32] HAJ-YASEIN N N, VINDEDAL G F, EILERT-OLSEN M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(43):17815-17820.
- [33] KITCHEN P, SALMAN M M, HALSEY A M, et al. Targeting aquaporin-4 subcellular localization to treat central nervous system edema[J]. *Cell*, 2020, 181(4):784-799.
- [34] ZHANG G, LI T, CHANG X, et al. Long non-coding RNA snhg14 promotes ischemic brain injury via regulating miR-199b/aqp4 axis[J]. *Neuro Chem Res*, 2021, 46(5):1280-1290.
- [35] 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.
- [36] GASTFRIEND B D, NISHIHARA H, CANFIELD S G, et al. Wnt signaling mediates acquisition of blood-brain barrier properties in naïve endothelium derived from human pluripotent stem cells[J]. *Elife*, 2021, 10:e70992.
- [37] GUÉRIT S, FIDAN E, MACAS J, et al. Astrocyte-derived wnt growth factors are required for endothelial blood-brain barrier maintenance [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 199:101937.
- (收稿日期:2023-01-20 修回日期:2023-06-03)
(编辑:石芸)
-
- (上接第 2863 页)
- [40] LALLY R M, KUPZYK K, GALLO S, et al. Use of an unguided, web-based distress self-management program after breast cancer diagnosis: sub-analysis of caringguidance pilot study [J]. *J Med Int Res*, 2020, 22(7):e19734.
- [41] WEI X, YUAN R, YANG J, et al. Effects of Baduanjin exercise on cognitive function and cancer-related symptoms in women with breast cancer receiving chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(7):6079-6091.
- [42] ZHANG Y, SUN Y, LI D, et al. Acupuncture for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:646315.
- [43] MCFARLAND D C, JOHNSON S M, HARRIS K, et al. ReCAP: would women with breast cancer prefer to receive an antidepressant for anxiety or depression from their oncologist? [J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12(2):172-174.
- [44] DOUBOVA S V, PÉREZ-CUEVAS R. Association of supportive care needs and quality of patient-centered cancer care with depression in women with breast and cervical cancer in Mexico [J]. *Psychooncology*, 2021, 30(4):591-601.
- [45] NISSEN E R, ZACHARIAE R, O'CONNOR M, et al. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: predictors of treatment response[J]. *Internet Interv*, 2021, 23:100365.
- [46] TREVINO K M, IYENGAR N, LI Q, et al. Receipt of psychological counseling and integrative medicine services among breast cancer survivors with anxiety [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(2):301-310.
- (收稿日期:2022-11-08 修回日期:2023-05-25)
(编辑:石芸)