

长链非编码 RNA SNHG12 在神经系统疾病中研究进展

钟应强, 赵世光

哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 小核仁 RNA 宿主基因 12 (small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12), 其表达水平的异常常改变体内细胞的增殖、自噬及凋亡, 与肿瘤及某些特定疾病的发生发展明显相关, 可作为这些疾病筛查与诊断的生物标记物。本文结合 SNHG12 的结构及功能, 阐述 SNHG12 的表达水平上调或下调在脑胶质瘤细胞生长、缺血性脑卒中的病理生理的作用机制。

关键词: 缺血性卒中; 神经胶质瘤; SNHG12; 生物标志物

中图分类号: R730.264; R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.023

Research advances in long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12 in nervous system diseases

ZHONG Ying-Qiang, ZHAO Shi-Guang. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Abnormal expression of small nucleolar RNA host gene 12 (SNHG12) often changes the proliferation, autophagy, and apoptosis of cells in vivo and is significantly associated with the development and progression of tumors and some specific diseases, and therefore, it can be used as a biomarker for the screening and diagnosis of these diseases. With reference to the structure and function of SNHG12, this article elaborates on the mechanism of upregulation or downregulation of SNHG12 expression in the growth of glioma cells and the pathophysiology of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; glioma; small nucleolar RNA host gene 12; biomarker

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNAs) 是一类长度超过 200 多个核苷酸的转录产物, 不编码蛋白质, 但与多种生物学功能有关, 如表观遗传调控、免疫监视和胚胎干细胞多能性^[1-3]。根据其相对于蛋白质编码基因的位置被分为 5 类: ①在基因编码链上与编码 mRNAs 重叠的感觉 lncRNAs; ②在基因非编码链上与编码 mRNAs 重叠的反义 lncRNAs; ③在相反链上与编码基因共享其转录起始位点的双向 lncRNAs; ④从编码基因的电子区转录的内含子 lncRNAs; ⑤位于编码基因之间的基因间 lncRNAs^[4]。它们的生物学贡献表现为: ①顺式或反式转录调控因子; ② mRNA 处理、转录后控制和蛋白质活性调控因子; ③核结构域的组织^[5-6]。lncRNA SNHG12 作为一种新发现的 lncRNA, 与许多癌症发生及发展有关, 如乳腺

癌、胃癌、胶质瘤。研究发现, SNHG12 表达异常与肿瘤细胞的增殖、侵袭、自噬及凋亡等过程有关, 影响肿瘤患者的预后和生存期。此外, SNHG12 在缺氧缺糖 (OGD) 损伤的脑微血管内皮细胞 (BMEC) 和闭塞的脑血管中均能促进血管生成, 减轻缺血性卒中损害。因此, lncRNA SNHG12 在肿瘤及某些已知疾病的发生与发展、诊断及靶向药物治疗、预后评估等方面具有很好的潜在应用前景。该文主要针对 lncRNA SNHG12 的结构功能及在神经系统疾病方面的研究现状作一综述。

1 lnc SNHG12 的结构及功能

小核仁宿主基因 12 (small nucleolar host gene 12, SNHG12), 又称 LNC04080, 是位于 1 号染色体上 p35.3 区域的 lncRNA, 包含 1 867 个碱基^[7], 通过它的剪接内含子编码四个小的核仁 RNA (SNORA66、SNO-

基金项目: 国家科技支撑计划课题; 项目编号: 2013BAH06F04。

收稿日期: 2019-11-14; **修回日期:** 2020-03-03

作者简介: 钟应强 (1989-), 男, 硕士, 研究方向: 脑胶质瘤及脑血管病的基础研究。

通信作者: 赵世光 (1959-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 神经外科主任, 硕博研究生导师, 博士后指导教师, 研究方向: 脑胶质瘤及脑血管病的基础研究; E-mail: guangsz@hotmail.com

RA61、SNORA16A和SNORD99)^[8]。SNHG12通过隐藏多个miRNA结合位点而作为竞争性内源性RNA(ceRNA),通过“海绵化”这些miRNA来调控其下游靶点。包括LncRNA、miRNA、伪基因和环状RNA(circRNAs)在内的各种LncRNA分子共享共同的miRNA响应元件(miRNA response element, MREs),从而通过复杂的RNA网络及细胞过程相互调控^[9]。MREs分别存在于基因的5'UTRs、编码序列和3'UTRs中^[10-11]。据报道,LncRNA SNHG12具有更高的靶向miRNA的MREs密度,从而增加了共享和滴定miRNAs的可能性,并阻止其与其他转录本结合^[12]。研究揭示,SNHG12在肿瘤或某些特定疾病的发生及演变过程中发挥主要作用:SNHG12通过与类似于“海绵状”的miRNAs结合,调控下游靶点基因的表达水平,进而通过特定的表达途径调节靶点组织细胞的增殖、侵袭、自噬、凋亡或血管的生成等复杂过程。

2 LncRNA SNHG12在神经系统疾病的研究进展

2.1 LncRNA SNHG12与胶质瘤

脑胶质瘤(glioma),是颅内常见原发性中枢神经系统恶性肿瘤,由于发病率高、恶性程度高、呈侵袭性生长,手术很难做到肿瘤组织全切,目前临床上最常用的治疗方法为手术切除肿瘤组织、术后联合化疗。WHO分级较高(Ⅲ-Ⅳ级)胶质瘤,由于存在高度间变的生长特点,因此普遍存在肿瘤全切难度更大、术后复发时间更早、总体疗效欠佳。针对现有诊断手段的局限性,亟待确定新的方法来提高胶质瘤患者的早期诊断水平。LncRNAs作为肿瘤的生物标记物在肿瘤中表达量大且稳定、可以在肿瘤发展的所有阶段都能检测到,可作为一种新型的肿瘤诊治的生物标记物和靶点。研究证实,LncRNA SNHG12表达水平上调与胶质瘤的发生、发展密切相关,在胶质瘤的诊断、靶向治疗及预后评估等方面具有潜在的应用价值。

Liu等^[13]研究发现,SNHG12在胶质瘤细胞中表达明显上调,且SNHG12的表达升高与神经胶质瘤病理分级呈正相关。在胶质瘤细胞中miR-195的表达与SNHG12的表达相反。动物实验证明上调miR-195的表达后可以明显抑制胶质瘤细胞的生长速度并延长其生存时间。进一步研究发现,SOX5在胶质瘤细胞中高表达,SOX5的表达下降后细胞凋亡明显增加。miR-195通过靶向作用SOX5,使其表达水平下降,抑制胶质瘤细胞增殖。

这表明SNHG12通过下调miR-195的表达增加SOX5的水平来促进胶质瘤细胞的增殖。Sun等^[14]研究证实SNHG12在胶质瘤临床组织样本和细胞系中的高表达,在高级别胶质瘤临床样本中尤为明显。SNHG12的过度表达与患者的总体生存率低及临床病理特征有关,如年龄、WHO分级和Karnofsky表现评分(KPS)。研究其功能时发现,在做体外实验与动物体内实验时,敲除SNHG12基因后均可抑制肿瘤细胞的增殖,诱导细胞凋亡。进一步机理研究发现,SNHG12与miR-101-3p在3'-UTR处有互补的结合位点,充当miRNA的“海绵”。miR-101-3p以FOXP1的3'-UTR为靶点mRNA。这三个基本部分构成SNHG12miR-101-3p/FOXP1轴。研究证实胶质瘤细胞中SNHG12与miR-101-3p调节FOXP1表达的功能性调控途径,形成了SNHG12miR-101-3p/FOXP1途径。研究其作用机制时发现,SNHG12竞争性结合miR-101-3p从而上调miR-FOXP1的表达促进胶质瘤的发生、发展。Lei等^[15]在对胶质瘤组织分析时,同样发现SNHG12的高表达。通过生存分析发现SNHG12的表达与患者的总体生存期呈负相关。胶质瘤细胞中SNHG12表达上调后,细胞的增殖能力明显增强。进一步研究发现,在胶质瘤细胞中人为上调RNA结合蛋白Hu抗原R(HuR)后SNHG12的表达也随之增加,沉默HuR的基因后SNHG12的表达也随之下降。众所周知,HuR参与调节mRNA的稳定性、剪接和翻译,可通过编码和调节与细胞内炎症、血管生成、细胞周期、迁移、侵袭、以及化疗敏感性蛋白质的靶基因的相互作用,促进肿瘤的发生、发展,提示它具有致癌作用。研究表明HuR可能通过调节SNHG12及其下游miRNA导致胶质瘤的发生,但未对其具体分子机制进行深入研究。

此外,SNHG12的过度表达与端粒酶逆转录酶(TERT)基因突变及异柠檬酸脱氢酶(IDH1/2)基因突变、1p/19q共缺失和O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)的甲基化相关^[16]。在多种癌症中,SNHG12被发现作为ceRNA,可对作为肿瘤抑制因子的miRNA进行应答^[17-19]。由此可知,SNHG12有望作为一种新型的胶质瘤诊治和预后判断的生物标记物,在胶质瘤筛查与治疗中有很好的应用潜能。

2.2 LncRNA SNHG12与缺血性脑卒中

缺血性卒中是成年人致死和残疾的主要病因

之一。缺血性卒中出现严重的局灶性低灌注,并导致兴奋性毒性和氧化损伤,进而引起微血管损伤、血脑屏障功能障碍和炎症开始。这些事件会进一步恶化,导致永久性脑损伤甚至死亡^[20-23]。因此,研究脑缺血后微血管损伤、血脑屏障功能障碍和炎症反应的分子机制,对改进缺血性脑卒中治疗方法具有重要意义。近年来,关于 LncRNAs 参与脑血管病理生理的研究,如脑卒中的研究越来越多^[24-26]。Long 等^[27] 基于一系列细胞体外实验探究 SNHG12 在 OGD/R 损伤过程中及损伤后的作用时证实,在氧葡萄糖剥夺和再灌注 (OGD/R) 条件下,SNHG12 通过抑制 Mir-199a 的表达,抑制脑微血管内皮细胞 (BMECs) 死亡及炎症细胞因子 E-选择素、MCP1、IL6 的表达,促进血管生成因子 VEGFA 和 FGFb 的表达。此外,SNHG12 还促进了 OGD/R 后毛细血管样管的形成。这些结果表明 SNHG12 在 OGD/R 条件下能抑制 BMECs 死亡和炎症反应,促进 OGD/R 损伤后 BMEC 血管生成,改善缺血性中风患者的预后。进一步探究 SNHG12 在 BMECs 中发挥作用的分子机制时证实,SNHG12 可以直接靶向 mir-199a,并且 mir-199a 的过度表达可以减轻 BMEC 的死亡、炎症反应和血管生成。这些结果证实 SNHG12 通过抑制 miR-199a 而发挥其对 BMECs 的作用。这些研究表明,SNHG12 通过抑制 mir-199a 在 OGD/R 期间和之后的病理生理过程,对 BMECs 具有保护作用。为了解缺血性脑卒中后微血管损伤、血脑屏障功能障碍及炎症的分子机制提供了新的线索,对于改进缺血性脑卒中治疗具有重要意义。但是,SNHG12/mir-199a 在体内是否具有此功能还需要进一步研究证实。

SNHG12 被认为是脑缺血后脑微血管内皮中上调最高的 LncRNA 之一^[28]。研究已证实,脑缺血可导致自噬样细胞死亡,自噬抑制有助于脑缺血再灌注损伤的神经保护^[29-31]。研究证实,自噬激活可防止缺血损伤后神经元死亡^[32-33]。研究发现,自噬途径作为一种适应性反应被激活,能促进 OGD/R 条件下脑微血管内皮细胞 (BMEC) 的存活^[34]。Yao 等人^[35] 在小鼠中建立了大脑中动脉闭塞/再灌注 (MCAO/R) 模型,并采用了 OGD/R SH-SY5Y 细胞模型来模拟体外脑缺血/再灌注 (I/R) 损伤,探究 SNHG12 在调节 I/R 损伤过程中自噬的分子机制。研究发现 SNHG12 的表达被 OGD/R 后的小鼠和 SH-SY5Y 细胞模型中的脑 I/R 上调。上调的

SNHG12 减轻了 OGD/R 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤,并诱导了自噬激活,如 LC3 II/I 和 Beclin-1 的比例增加,p62 降低。在 OGD/R 后,SNHG12 的下调加剧了 SH-SY5Y 细胞的损伤,并抑制了自噬。此外,自噬激活剂雷帕霉素或抑制剂 3-MA 分别部分逆转了 OGD/R 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤中 SNHG12 效应的下调或上调。这些发现表明,SNHG12 可以作为自噬诱导物可减轻脑 I/R 损伤,SNHG12 高表达的保护作用机制可能是其作为自噬诱导剂减轻 SH-SY5Y 细胞对 OGD/R 损伤的保护作用。这些研究发现有希望为脑 I/R 损伤引起的缺血性卒中治疗提供一种新思路。

研究证实,LncRNA SNHG12 在调节间充质干细胞 (MSCs) 功能中发挥重要作用;MSCs 在脑 I/R 损伤中起着关键的抗炎和神经保护作用^[36-38]。然而,LncRNA SNHG12 对受损脑组织间充质干细胞的作用机制尚未见报道。Li 等^[39] 研究 LncRNA SNHG12 修饰间充质干细胞 (MSCs) 治疗脑缺血再灌注损伤 (I/R) 的作用及其机制时发现,经 I/R 处理后,SNHG12 表达显著上调;与 MSCs 共培养后 SNHG12 表达显著降低。此外,I/R 可显著降低脑微血管内皮细胞 (BMECs) 的增殖,增加其凋亡和自噬,与 MSCs 共培养可部分逆转 I/R 诱导的 BMECs 增殖、凋亡和自噬的变化。这些结果提示 SNHG12 的上调可能与 I/R 后 BMECs 的凋亡和自噬相关,MSCs 通过靶向 SNHG12 减轻 BMECs 的损伤。在 MSCs 中敲除 SNHG12,然后与 BMECs 共培养时发现,沉默 SNHG12 对 I/R 诱导的 MSCs 增殖减少、凋亡和自噬增加有明显的抑制作用,明显优于传统 MSCs 的作用。MSCs 可以减少 MACO 大鼠脑组织的凋亡和梗死体积,而 MSCs 中 SNHG12 的沉默比传统 MSCs 具有更好的改善作用。由此可知,骨髓间充质干细胞中的 SNHG12 沉默明显增强这些骨髓间充质干细胞治疗脑 I/R 损伤的疗效。进一步研究发现,I/R 处理显著降低 PI3K、AKT 和 MTOR 蛋白的磷酸化,MSCs 显著抑制 PI3K、AKT 和 MTOR 蛋白的磷酸化。MSCs 中 SNHG12 的沉默显著增强了 MSCs 在体内外激活 PI3K/AKT/MTOR 信号通路的作用。结果证实,MSCs 中 SNHG12 的沉默通过激活 PI3K/AKT/MTOR 信号通路,明显增强了 MSCs 减轻 I/R 损伤的能力,促进细胞增殖、减少细胞凋亡和自噬的作用。因此,下调 MSCs 中 SNHG12 的表达可能是治疗脑 I/R 损伤的一种新

的治疗方法,但仍需进一步的研究来证实。

3 总结与展望

近年来,关于长链非编码 RNA SNHG12 在临床常见恶性肿瘤及某些特定疾病研究方面不断有新的发现,在神经系统疾病中的研究也取得了新的进展,尤其是在探究脑胶质瘤、缺血性脑卒中等神经系统疾病的发病及分子作用机制方面,为提高相关疾病的早期诊疗、预后评价等方面提供一种新型的治疗靶点及生物标记物,进一步提升这些疾病的综合诊治水平,在更好地服务广大患者方面具有重要的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Ahmed W, Liu ZF. Long Non-Coding RNAs: Novel players in regulation of immune response upon herpesvirus infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:761.

[2] Bernardes de Jesus B, Marinho SP, Barros S, et al. Silencing of the lncRNA Zeb2-NAT facilitates reprogramming of aged fibroblasts and safeguards stem cell pluripotency [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):94.

[3] Zhou Z, Lin Z, Pang X, et al. Epigenetic regulation of long non-coding RNAs in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27):19443-19458.

[4] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81:145-166.

[5] Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(11):699-712.

[6] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms [J]. *Cell*, 2013, 154(1):26-46.

[7] Zhai W, Li X, Wu S, et al. Microarray expression profile of lncRNAs and the upregulated ASLNC04080 lncRNA in human endometrial carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5):2125-2137.

[8] Lan T, Ma W, Hong Z, et al. Long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12 (SNHG12) promotes tumorigenesis and metastasis by targeting miR-199a/b-5p in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):11.

[9] Qi X, Zhang DH, Wu N, et al. ceRNA in cancer: possible functions and clinical implications [J]. *J Med Genet*, 2015, 52(10):710-718.

[10] Xia T, Liao Q, Jiang X, et al. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6088.

[11] Shuwen H, Qing Z, Yan Z, et al. Competitive endogenous RNA in colorectal cancer: a systematic review [J]. *Gene*,

2018, 645:157-162.

[12] Tan JY, Marques AC. miRNA-mediated crosstalk between transcripts: The missing "linc"? [J]. *Bioessays*, 2016, 38(3):295-301.

[13] Liu X, Zheng J, Xue Y, et al. Inhibition of TDP43-Mediated SNHG12-miR-195-SOX5 Feedback Loop Impeded Malignant Biological Behaviors of Glioma Cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10:142-158.

[14] Sun Y, Liu J, Chu L, et al. Long noncoding RNA SNHG12 facilitates the tumorigenesis of glioma through miR-101-3p/FOXP1 axis [J]. *Gene*, 2018, 676:315-321.

[15] Lei W, Wang ZL, Feng HJ, et al. Long non-coding RNA SNHG12 promotes the proliferation and migration of glioma cells by binding to HuR [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3):1374-1384.

[16] Yin H, Sun Y, Wang X, et al. Progress on the relationship between miR-125 family and tumorigenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 339(2):252-260.

[17] Zhou S, Yu L, Xiong M, et al. LncRNA SNHG12 promotes tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma by upregulating Notch2 by sponging miR-195-5p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 459(2):1822-1832.

[18] Jin XJ, Chen XJ, Zhang ZF, et al. Long noncoding RNA SNHG12 promotes the progression of cervical cancer via modulating miR-125b/STAT3 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6624-6632.

[19] Wang Y, Zhang X, Zou C, et al. miR-195 inhibits tumor growth and angiogenesis through modulating IRS1 in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80:95-101.

[20] Lo E, Dalkara T, Moskowitz M. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5):399-415.

[21] Sandoval K, Witt K. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(2):200-219.

[22] Brouns R, De Deyn P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(6):483-495.

[23] Lakhani SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches [J]. *J Transl Med*, 2009, 7:97.

[24] Wu Z, Wu P, Zuo X, et al. LncRNA-N1LR enhances neuroprotection against ischemic stroke probably by inhibiting p53 phosphorylation. *Mol Neurobiol*, 2016, 54(10):7670-7685.

[25] Chen S, Wang M, Yang H, et al. LncRNA TUG1 sponges microRNA-9 to promote neurons apoptosis by up-regulated Bcl2l11 under ischemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2017, 485(1):167-173.

- [26] Mehta SL , Kim T , Vemuganti R . Long noncoding RNA Fos-DT promotes ischemic brain injury by interacting with REST-associated chromatin-modifying proteins [J] . J Neurosci , 2015 , 35 (50) : 16443-16449 .
- [27] Long FQ , Su QJ , Zhou JX , et al . LncRNA SNHG12 ameliorates brain microvascular endothelial cell injury by targeting miR-199a [J] . Neural Regen Res , 2018 , 13 (11) : 1919-1926 .
- [28] Zhang J , Yuan L , Zhang X , et al . Altered long non-coding RNA transcriptomic profiles in brain microvascular endothelium after cerebral ischemia [J] . Exp Neurol , 2016 , 277 : 162-170 .
- [29] Dong F , Yao R , Yu H , et al . Neuroprotection of ro25-6981 against ischemia/reperfusion-induced brain injury via inhibition of autophagy [J] . Cell Mol Neurobiol , 2017 , 37 (4) : 743-752 .
- [30] Xu F , Li J , Ni W , et al . Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist 15d-prostaglandin J2 mediates neuronal autophagy after cerebral ischemia-reperfusion injury [J] . PLoS One , 2013 , 8 (1) : e55080 .
- [31] Wen YD , Sheng R , Zhang LS , et al . Neuronal injury in rat model of permanent focal cerebral ischemia is associated with activation of autophagic and lysosomal pathways [J] . Autophagy , 2008 , 4 (6) : 762-769 .
- [32] Wang P , Guan YF , Du H , et al . Induction of autophagy contributes to the neuroprotection of nicotinamide phosphoribosyltransferase in cerebral ischemia [J] . Autophagy , 2012 , 8 (1) : 77-87 .
- [33] Su J , Zhang T , Wang K . et al . Autophagy activation contributes to the neuroprotection of remote ischemic preconditioning against focal cerebral ischemia in rats [J] . Neurochem Res , 2014 , 39 (11) : 2068-2077 .
- [34] Li H , Gao A , Feng D , et al . Evaluation of the protective potential of brain microvascular endothelial cell autophagy on blood-brain barrier integrity during experimental cerebral ischemia-reperfusion injury [J] . Transl Stroke Res , 2014 , 5 (5) : 618-626 .
- [35] Yao XX , Yao R , Huang FZ , et al . LncRNA SNHG12 as a potent autophagy inducer exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion injury [J] . Biochem Biophys Res Commun , 2019 , 514 (2) : 490-496 .
- [36] Ma X , Liu L , Li KD , et al . Human mesenchymal stem cells increases expression of α -tubulin and angiopoietin 1 and 2 in focal cerebral ischemia and reperfusion [J] . Curr Neurovasc Res , 2013 , 10 (2) : 103-111 .
- [37] Xin H , Li Y , Cui Y , et al . Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats [J] . J Cereb Blood Flow Metab , 2013 , 33 , (11) : 1711-1715 .
- [38] Liu K , Ji K , Guo L , et al . Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an in vitro ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer [J] . Microvasc Res , 2014 , 92 : 10-18 .
- [39] Li Y , Guo S , Liu W , et al . Silencing of SNHG12 Enhanced the Effectiveness of MSCs in Alleviating Ischemia/Reperfusion Injuries via the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway [J] . Front Neurosci , 2019 , 13 : 645 .