

# 长链非编码 RNA 与心血管疾病

侯攀 郭显 李攀 赵仙先

**【摘要】** 长链非编码 RNA(lncRNA)是指长度>200 nt,不具有蛋白编码能力的转录本。该文介绍了 lncRNA 的分类与功能,其在心脏发育、冠状动脉粥样硬化、心肌肥厚等生理与病理生理过程中的作用和 lncRNA 对心血管疾病的诊断、监测、治疗的价值。

**【关键词】** 长链非编码 RNA;心血管疾病;心脏发育;动脉粥样硬化;心肌肥厚

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.008

## 1 概述

长链非编码 RNA (lncRNA)泛指长度>200 nt,没有蛋白编码能力的转录本。虽然这一概念不够准确,但是可以较好地地区分 lncRNA 与 mRNA 的特点,仍被广泛应用。lncRNA 与 mRNA 的相同点与不同点见表 1。

**表 1 lncRNA 与 mRNA 的比较**

	lncRNA	mRNA
相同点	大多数由 RNA 聚合酶 II 转录而来	由 RNA 聚合酶 II 转录而来
	有 5'帽和 3'poly 尾,可被拼接	有 5'帽和 3'poly 尾,可被拼接
	可折叠形成二级结构	可折叠形成二级结构
不同点	不具有蛋白编码能力	具有蛋白编码能力
	长度一般较 mRNA 短	长度一般较 lncRNA 长
	物种之间的保守性较低	物种之间的保守性较高
	数量庞大,主要分布在细胞核内 <sup>[1]</sup>	数量相对少,主要分布在细胞质内
	表达水平较低,组织和细胞特异性高 <sup>[2]</sup>	表达水平高,有一定的组织和细胞特异性

lncRNA 的分类比较复杂,St Laurent 等<sup>[3]</sup>总结了基于转录本长度、与编码基因的位置关系、重复序列、功能等 10 种分类方法,其中基于位置和功能的分类方法被广泛应用。由于 lncRNA 是数量庞

大、异质性大的分子群体,目前的分类方法各有利弊,为了能够精确地描述和区分某个 lncRNA 的特性,往往需要几种方法联合使用。常用 lncRNA 分类见表 2。

**表 2 lncRNA 分类**

分类	定义
正义 lncRNA	与相关位点基因部分或全部重叠,转录方向与基因转录方向一致
反义 lncRNA	与相关位点基因部分或全部重叠,转录方向与基因转录方向相反
双向 lncRNA	位于基因启动子上游小于 1 kb 的位置,转录方向与相关基因反向
内含子 lncRNA	全部序列位于相关位点基因的内含子区域,可以正义转录,亦可反义转录
基因间 lncRNA	全部序列位于相邻两个基因之间,可以正义转录,亦可反义转录

lncRNA 可在转录前水平、转录水平和转录后水平发挥作用,这主要取决于其在细胞内的分布<sup>[1]</sup>。Marchese 等<sup>[4]</sup>将核内的 lncRNA 分为顺式调控 lncRNA 和反式调控 lncRNA,顺式调控 lncRNA 发挥的功能主要与关联的基因位点有关,如作为增强子调控蛋白的元件参与调控增强子活性;或通过与编码基因竞争 RNA 聚合酶 II 影响基因表达。反式调控 lncRNA 的作用方式多样,包括与染色质复合体作用、与 DNA/RNA 结合的蛋白质相互作用以及直接与 DNA/RNA 形成 R 环和三重螺旋等。胞质 lncRNA 也可通过多种方式发挥功能,它们可以充当微小 RNA(miRNA)或蛋白质的诱饵分子,调控基因表达;也可以直接影响胞质内 mRNA 的翻译或干扰蛋白质的翻译后调控,导致胞质异常的信号转

基金项目:上海市优秀青年人才项目(2017YQ029);国家自然科学基金(81870356)

作者单位:200433 上海 海军军医大学基础医学院学员一大队 1 队(侯攀);200433 上海,海军军医大学长海医院心血管内科(郭显,李攀,赵仙先)

通信作者:李攀,Email:smmulipan@163.com

导。此外,还有研究证实有一小部分目前被归类为 lncRNA 的转录本可能会编码小分子蛋白质或有功能的微量多肽<sup>[1]</sup>。这也使胞质 lncRNA 的功能与作用机制更加复杂。

## 2 lncRNA 与心脏发育

心脏发育是一个复杂的过程,涉及细胞增殖、分化和形态发生等多个阶段。许多 lncRNA 在心脏发育和先天性心脏病的发病方面有重要作用。Legnini 等<sup>[5]</sup>发现 linc-MD1 可以通过海绵机制吸附 miR-133,同时也是 miR-133 的前体,miR-133 可以抑制 HuR 蛋白的翻译,而 HuR 蛋白则通过与 Drosha 蛋白竞争结合 linc-MD1,提高 linc-MD1 的稳定性,防止其降解为 miR-133。linc-MD1、miR-133、HuR 之间形成了正反馈调节循环,在心肌分化的早期促进心肌分化,在分化的精细调控中发挥重要作用。此外,长链非编码 RNA Braveheart (Bvht)在中胚层向心脏方向发育的过程中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。在小鼠心脏组织中特异性表达的 Fendrr 则可以通过对 DNA 的表观修饰影响侧中胚层的分化<sup>[7]</sup>。

## 3 lncRNA 与冠状动脉粥样硬化

冠状动脉粥样硬化的主要病理过程为脂质斑块的形成,血管内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞均参与其中。

最早在非小细胞肺癌中发现的 MALAT1 主要在内皮细胞中表达,它可以通过招募 SR 家族成员,与 PRC2 复合体联合进行表观修饰,从而在内皮细胞的增殖、新生血管形成等病理过程中发挥作用<sup>[8]</sup>。一项临床对照研究也发现,MALAT1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者外周血中的表达明显高于非冠心病患者,提示 MALAT1 可作为冠心病患者的监测指标或新药开发靶点<sup>[9]</sup>。

血管平滑肌细胞(VSMC)的表型转化也是冠心病发生发展的重要机制。成年型的 VSMC 具有维持血管弹性的作用,但是在一些因素的刺激下可以去分化成为分泌表型;分泌型 VSMC 异常增殖、迁移、凋亡以及大量合成细胞外基质是粥样硬化过程中泡沫细胞形成的主要原因。NEAT1 在平滑肌细胞表型转化中发挥重要作用。Ahmed 等<sup>[10]</sup>的研究证明 NEAT1 可以与 WDR5 蛋白结合,WDR5 的缺失会导致组蛋白的抑制修饰 H3K27me3 被强化,而活化修饰 H3K4me3 和 H3K9ac 被抑制,最终导致分化基因表达下降,促进平滑肌细胞的增殖和迁移。

在临床实践中,经皮冠状动脉介入术(PCI)后支架内再狭窄的发生率可达 3%~20%,而参与这一过程的主要是平滑肌细胞。Wu 等<sup>[11]</sup>发现 linc-p21 是 p53 信号通路中的重要调控分子,可以抑制平滑肌细胞增殖,促进其凋亡,并且在冠心病患者的血管组织和外周血中均显著下调。

## 4 lncRNA 与心肌肥厚

既往的大量研究已经证明,lncRNA 如 Chaer、Chast、Mhrt、CHRF、ROR、H19、MIAT 等在心肌肥厚的发生和进展中扮演着重要的角色。

Wang 等<sup>[12]</sup>发现 Chaer 具有促心肌肥大的作用,它可以在心肌肥厚相关基因(Anf、Myh7、Acta1)的启动子区直接结合 PRC2 复合体,抑制 H3K27 的甲基化,进而活化这些基因的表达,加快心肌肥厚的进程。CHRF 在胞浆高表达,最早由 Wang 等<sup>[13]</sup>提出它可以吸附 miR-489,抑制 miR-489 与炎性介质 MYD88 结合,从而激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)信号通路,促进心肌肥厚过程中的炎症反应,加重心力衰竭。此外还有心肌肥厚相关的 H19,作为前体分子产生 miR-675,在苯肾上腺素诱导的心肌肥厚模型中减轻心肌细胞的肥大程度<sup>[14]</sup>。

## 5 lncRNA 与生物标记物

lncRNA 可以进入循环血、尿液等体液中,是无创的、易于获取的生物标志物,有望成为心脏损伤及多种心血管疾病危险分层、诊断及预后评价的指标。2014 年,Kumarswamy 等<sup>[15]</sup>首次在心血管疾病中研究了 lncRNA 作为生物标记物的可能性。他们分离了 788 例心肌梗死患者的血液样本 RNA,进行二代测序,挑选出候选 lncRNA,分析了 lncRNA 与心肌梗死后左室重构、心力衰竭以及患者生存期之间的关系。最终发现线粒体 lncRNA uc022BQS.1(LIPCAR)可作为独立危险因素,预测心肌梗死患者的 3 年生存期。2018 年,Li 等<sup>[16]</sup>的研究证明外周血 LIPCAR 水平可以作为 ST 段抬高型心肌梗死的诊断指标,并与传统的心肌梗死标志物有较好的相关性。Yan 等<sup>[17]</sup>研究证明外周血 UCA1 水平在急性心肌梗死早期下降,而在心肌梗死后 3 d 升高。Gu 等<sup>[18]</sup>则发现孕妇外周血 lncRNA ENST00000436681、ENST00000422826、AA584040、AA709223、BX478947 等的水平对产前诊断预测胎儿先天性心脏病有较高的敏感性和特异性。

此外,Shan 等<sup>[19]</sup>发现 miR-223 可以由造血细

胞分泌入血,入血后的 miR-223 进入血管内皮及平滑肌细胞,作用于靶基因 IGF-1R 并抑制其表达,进而抑制 PI3K-Akt 通路的开放。在这项研究中,短链非编码 RNA miR-223 以类似于激素的作用方式

发挥作用,由此推测,血中的 lncRNA 或许也存在这种作用方式。lncRNA 是一类数量庞大,分类、功能都十分复杂的非编码转录本。近年来发现的与心血管疾病相关的代表性 lncRNA 见表 3。

**表 3 与心血管疾病相关的代表性 lncRNA**

心肌细胞	linc-MD1 <sup>[5]</sup>	吸附 miR-133, 稳定 HuR 蛋白→心肌分化
	Chaer <sup>[12]</sup>	结合 PRC2, 抑制 H3K27 甲基化→心肌肥厚
	H19 <sup>[14]</sup>	生成 miR675→抑制心肌肥厚
	WISPERS <sup>[20]</sup>	TIA1 相关蛋白→Plod2→心肌纤维化
平滑肌细胞	lincRNA-p21 <sup>[11]</sup>	增强 P53 乙酰化→抑增殖、促凋亡
	NEAT1 <sup>[10]</sup>	促进 H3K27me3, 抑制 H3K4me3 和 H3K9ac→促增殖、抑分化
	SMILR <sup>[21]</sup>	特异性作用于 HAS2→平滑肌细胞增殖
	GASS <sup>[22]</sup>	结合 AnnexinA2→促进细胞增殖和迁移
内皮细胞	MALAT1 <sup>[8]</sup>	与 PRC2 复合体联合进行表观修饰→内皮细胞增殖、血管新生
	MEG3 <sup>[23]</sup>	PI3K-Akt 通路→抑制内皮细胞增殖迁移
	MANTIS <sup>[24]</sup>	与 Brg1 作用→染色质重塑→内皮细胞增殖、血管新生
白细胞与炎症	CHRF <sup>[13]</sup>	吸附 miR-489, 激活 NF-κB 通路→促进炎症进程
	lncRNA RP5-833A20.1 <sup>[25]</sup>	诱导 miR-382-5p 表达→抑制 NFIA→促炎症, 促进泡沫细胞形成
	lncRNA E330013P60 <sup>[26]</sup>	机制未明, 能够促进泡沫细胞形成
	lncRNA-Cox2 <sup>[27]</sup>	NF-κB 通路中的共激动剂
脂质代谢	LeXis <sup>[28]</sup>	结合 RALY→影响 RALY 与 DNA 相互作用→影响下游基因→促进胆固醇外排, 抑制合成
	lncLSTR <sup>[29]</sup>	与 TDP-43 作用, 改变肝 X 受体(LXR)→影响三酰甘油清除相关基因→调节三酰甘油代谢

从分子水平的研究转化到临床应用是漫长的过程,与 lncRNA 相关的转化医学研究可能成为心血管疾病研究的热点和难点。

### 参 考 文 献

[ 1 ] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(9):761-772.

[ 2 ] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. Nature, 2012, 489(7414): 101-108.

[ 3 ] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification[J]. Trends Genet, 2015, 31(5):239-251.

[ 4 ] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J]. Genome Biol, 2017, 18(1):206.

[ 5 ] Legnini I, Morlando M, Mangiacavalli AA, et al. A feedforward regulatory loop between HuR and the long noncoding RNA linc-MD1 controls early phases of myogenesis [J]. Mol Cell, 2014, 53(3):506-514.

[ 6 ] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment[J]. Cell, 2013, 152(3): 570-583.

[ 7 ] Grote P, Wittler L, Hendrix D, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse[J]. Dev Cell, 2013, 24(2): 206-214.

[ 8 ] Michalik KM, 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.

[ 9 ] 陆强, 赵建荣. 长链非编码 RNAMALAT1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者外周血清中的表达及临床意义[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5):506-510.

[10] Ahmed AS, Dong KZ, Liu JH, et al. Long noncoding RNA NEAT1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) is critical for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(37):E8660-E8667.

[11] Wu GZ, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. Circulation, 2014, 130(17):1452-1465.

[12] Wang Z, Zhang XJ, Ji YX, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy [J]. Nat Med, 2016, 22(10):1131-1139.

[13] Wang K, Liu F, Zhou LY, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489 [J]. Circ Res, 2014, 114(9):1377-1388.

- [14] Liu LT, An XB, Li ZH, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(1):56-65.
- [15] Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10):1569-1575.
- [16] Li M, Wang LF, Yang XC, et al. Circulating long noncoding RNA LIPCAR Acts as a novel biomarker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:5064-5070.
- [17] Yan Y, Zhang B, Liu N, et al. Circulating long noncoding RNA UCA1 as a novel biomarker of acute myocardial infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:8079372.
- [18] Gu M, Zheng A, Tu W, et al. Circulating lncRNAs as novel, non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(4):1459-1471.
- [19] Shan Z, Qin SS, Li W, et al. An endocrine genetic signal between blood cells and vascular smooth muscle cells role of microRNA-223 in smooth muscle function and atherogenesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23):2526-2537.
- [20] Micheletti R, Plaisance I, Abraham BJ, et al. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(395):eaai9118.
- [21] Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth muscle enriched long noncoding RNA (SMILR) regulates cell proliferation[J]. *Circulation*, 2016, 133(21):2050-2065.
- [22] 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.
- [23] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1):135-141.
- [24] Leisegang MS, Fork C, Josipovic I, et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function[J]. *Circulation*, 2017, 136(1):65-79.
- [25] Hu YW, Zhao JY, Li SF, et al. RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1):87-101.
- [26] Reddy MA, Chen Z, Park JT, et al. Regulation of inflammatory phenotype in macrophages by a diabetes-induced long noncoding RNA[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12):4249-4261.
- [27] Hu G, Gong AY, Wang Y, et al. lincRNA-Cox2 promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF-Mediated chromatin remodeling[J]. *J Immunol*, 2016, 196(6):2799-2808.
- [28] Sallam T, Jones MC, Gilliland T, et al. Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis[J]. *Nature*, 2016, 534(7605):124-128.
- [29] Li P, Ruan XB, Yang L, et al. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(3):455-467.

(收稿:2019-03-10 修回:2019-06-05)

(本文编辑:丁媛媛)