

环状RNA在心肌梗死中的作用及预警价值

黄碧汉 韩雪莹 艾文 黄毓炼 陈少源

【摘要】 心肌梗死是心血管疾病死亡的主要原因,了解心肌梗死的病理生理机制和寻找新的预警标志物具有重要意义。环状 RNA (circRNA) 在心肌梗死后凋亡、自噬、增殖、血管新生、纤维化等病理生理过程中发挥重要作用。该文介绍 circRNA 在心肌梗死中的作用及预警价值。

【关键词】 环状 RNA ;心肌梗死;预警

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.002

随着人口老龄化的进展,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)对社会造成的负担持续加剧。心肌梗死是心血管疾病死亡的主要原因,即使血运重建治疗和冠心病规范的二级预防治疗已得到普及,心肌梗死的死亡率仍高达 12%,这与无法早期准确识别心肌梗死患者及缺乏有效治疗靶点有关^[1-2]。研究表明,环状 RNA (circRNA) 在心肌梗死后凋亡、自噬、增殖、血管新生、纤维化等病理生理过程中发挥重要作用^[3]。

1 circRNA概述

人类基因组转录的 RNA 只有部分能够编码蛋白质,约 98% 的 RNA 不能编码蛋白质,这类无法编码蛋白质的 RNA 被称为非编码 RNA (ncRNA)。与大部分线性 RNA 不同的是, circRNA 是 1 类不具有 5' 帽端和 3' poly-A 尾端、以共价键形成完整闭环结构的 ncRNA 分子,不易被 RNA 外切酶降解,具有高丰度、高稳定性、细胞特异性、组织特异性、发展阶段特异性和进化保守性等特征^[4]。circRNA 根据来源主要分为 3 大类:外显子来源的外显子环状 RNA (ecircRNA)、内含子来源的环状 RNA (ciRNA) 及外显子和内含子共同来源的外显子-内含子环状 RNA (EIciRNA)。大部分环状 RNA 为 ecircRNA,主要分布于细胞质中,而 ciRNA 和 EIciRNA 则主要分布于细胞核中。circRNA 主要通过 4 种方式发挥作用:海绵吸附微小 RNA

(miRNA)、调控蛋白质表达、蛋白质翻译和调节基因转录^[5]。

2 circRNA在心肌梗死中的作用

2.1 circRNA与心肌细胞增殖和凋亡

心肌梗死后心肌细胞凋亡的发生早于细胞坏死,是早期心肌细胞死亡的主要形式,并可持续数天。心肌细胞凋亡是由梗死区域向周围扩展,抑制心肌细胞凋亡可限制梗死面积、改善心室重构及预防心肌梗死后心力衰竭的发生^[5]。Ren 等^[6]发现 circ_0023461 在急性心肌梗死 (AMI) 患者和缺氧处理心肌细胞中表达上调,抑制 circ_0023461 表达可通过促进 miR-370-3p 的表达及 miR-370-3p 与磷酸二酯酶 4D 3' 非翻译区的相互作用,减轻缺氧处理对心肌细胞活性、增殖、迁移和糖酵解的抑制作用,进而改善缺氧诱导的细胞凋亡、氧化应激和炎症反应。有研究者对心肌梗死小鼠 circRNA 表达谱进行检测,发现 circSNRK 表达水平显著降低。circSNRK 可充当 miR-103-3p 海绵促进 SNRK 的表达,进而减少心肌梗死后心肌细胞凋亡,促进心肌细胞增殖和血管生成,并改善心脏功能^[7]。Zheng 等^[8]研究发现, circSamd4 可通过诱导含缬酪蛋白 (VCP) 的线粒体易位来减少氧化应激的产生并维持线粒体动力学,从而下调电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 的表达并关闭线粒体通透性转换孔 (mPTP),进而抑制心肌细胞凋亡、促进心肌细胞增殖,最终减少小鼠心肌梗死后心肌纤维化面积。circ_0001379 在 AMI 小鼠模型和缺氧/复氧 (H/R) 诱导的心肌细胞中高表达,沉默 circ_0001379 可通过 miR-98-5p 轴保护心肌细胞免受 H/R 诱导的细胞凋亡和炎症反应影响^[9]。Liu 等^[10]

基金项目:深圳市自然科学基金 (JCYJ20220530141815035);深圳市南山区卫生科技计划 (NS2022062);华中科技大学协和深圳科研项目 (YN2022025)

作者单位:518052 华中科技大学协和深圳医院心内科 (黄碧汉,艾文,黄毓炼,陈少源),重症医学科 (韩雪莹)

通信作者:陈少源, E-mail: 1363255055@163.com

通过生物信息学分析预测了 circ_0002612、miR-30a-5p、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 之间的相互作用, 结果发现 circ_0002612 可通过 miR-30a-5p/PGC-1 α /NLRP3 轴促进心肌缺血/再灌注 (I/R) 损伤小鼠的心肌细胞增殖, 同时抑制细胞凋亡。circ_0002612/miR-30a-5p/PGC-1 α /NLRP3 轴可能是抑制心肌细胞凋亡和促进细胞增殖的新靶点。

2.2 circRNA与自噬

自噬可清除受损的细胞器和蛋白质, 在维持心脏正常结构和功能中发挥有益作用。然而心肌梗死中长时间严重缺血缺氧或 I/R 损伤可过度激活自噬, 引起细胞损伤和死亡, 最终导致心脏重构并加重心功能不全^[11]。对心肌梗死后自噬的调节已成为潜在的治疗靶点。Qiu 等^[12]发现, 环状 RNA 同源域相互作用蛋白激酶 3 (circHIPK3) 在 I/R 损伤小鼠心脏和 H/R 损伤心肌细胞中表达上调。circHIPK3 可通过充当 miR-20b-5p 海绵抑制 miR-20b-5p 活性, 并促进自噬相关蛋白 7 (ATG7) 的表达发挥心肌细胞调节作用。过表达的 circHIPK3 显著促进了 H/R 诱导的心肌细胞自噬和凋亡, 而沉默 circHIPK3 则表现出相反的作用。ACR 是自噬相关环状 RNA, 通过结合 DNA 甲基转移酶 3B 抑制磷酸酶与张力蛋白同源物诱导激酶 1 (PINK1) 基因的甲基化, 促进 PINK1 表达。PINK1 可促进细胞极化调节蛋白 2 的磷酸化并抑制自噬进程, 改善细胞死亡, 减小心肌梗死面积, 在心肌 I/R 损伤过程中保护心肌细胞^[13]。

2.3 circRNA与心肌纤维化

心肌梗死后成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 产生大量的基质蛋白, 引起病理性心肌纤维化。心肌纤维化可使心肌顺应性下降, 损伤心脏收缩、舒张及电传导功能, 最终诱发心力衰竭和恶性心律失常^[14]。Zhu 等^[15]发现, 环状 RNA 核因子 I/B (circNFIB) 在小鼠心肌梗死模型和转化生长因子 β (TGF- β) 处理心脏成纤维细胞的体外心肌纤维化模型中表达下调。circNFIB 可作为 miR-433 海绵促进抗酶抑制因子 1 (AZIN1) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK1) 等靶基因的表达, 发挥促纤维化作用。过度激活 β -肾上腺素能受体可以暂时改善心脏功能, 但长期则会促进心力衰竭的进展和死亡。Deng 等^[16]发现, 肾上腺素通过环腺苷酸反应元件

结合蛋白 1 (CREB1) 转录因子上调 circHIPK3 表达, circHIPK3 通过 miR-17-3p 促进腺苷酸环化酶 6 (ADCY6) 的表达进而影响细胞质内 Ca^{2+} 水平。下调 circHIPK3 可以减轻小鼠心肌梗死后的纤维化, 有助于维持心脏功能。敲低 circHelz 可抑制 Yes 相关蛋白 (YAP) 的核转位, 进而减轻心肌梗死或血管紧张素 II 诱导的心脏纤维化和心肌成纤维细胞活化, circHelz 可能是预防心肌纤维化的新靶点^[17]。

2.4 circRNA与新生血管形成

当心肌发生缺血缺氧损伤时, 缺血缺氧的刺激可诱导其产生新生血管来满足细胞的代谢需求。然而心肌的血管生成过程缓慢且范围局限, 无法满足缺血组织的需求。Garikipati 等^[18]发现环状 RNA III 型纤维连接蛋白结构域蛋白 3b (circFndc3b) 在心肌梗死小鼠心脏中表达下调, 人同源 circFndc3b 在缺血性心肌病患者心脏组织中的表达也显著下调。与经典 miRNA 途径不同, circFndc3b 通过与融合肉瘤蛋白 (FUS)、核糖核酸结合蛋白相互作用, 调节血管内皮生长因子的表达和信号转导, 从而减少心肌细胞凋亡, 促进新生血管形成, 改善左室功能。与成年小鼠相比, circHIPK3 在胎鼠和乳鼠心脏中表达上调, circHIPK3 通过调节 circHIPK3/miR-133a/ 结缔组织生长因子 (CTGF) 轴激活内皮细胞, 促进冠状动脉内皮细胞增殖、迁移和血管生成^[19]。此外, circHIPK3 还能通过调节 Notch1 胞内结构域 (NICD) 的稳定性促进心肌细胞增殖^[19]。Huang 等^[20]发现了在人类、大鼠和小鼠心脏中过表达的超级增强子相关环状 RNA 核因子 I/X (circNFIX), circNFIX 可促进 Y-box 结合蛋白 1 (YB-1) 与 E3 泛素连接酶 (NEDD4) 的相互作用并诱导 YB-1 泛素化降解, 从而抑制细胞周期蛋白 A2 和细胞周期蛋白 B1 表达。circNFIX 还可作为 miR-214 的海绵促进糖原合成酶激酶 -3 β (GSK-3 β) 的表达并抑制 β -连环蛋白 (β -catenin) 活性, 进而调节血管内皮生长因子释放。因此, 下调 circNFIX 的表达水平可促进心肌细胞增殖和血管生成, 抑制心肌细胞凋亡, 并减轻心肌梗死后心功能障碍。circRNA 还可通过细胞外囊泡 (EV) 调控心肌梗死后血管生成, 心肌梗死后心脏重构的患者血清 EV 中 circCEBPZOS 表达水平下降^[21]。小鼠实验表明, 过表达的 circCEBPZOS 通过 miR-1178-3p 诱导血管

生成,减轻心肌梗死引起的心脏重构,改善左室功能障碍^[21]。

3 circRNA在心肌梗死中的预警价值

circRNA 广泛存在于心脏组织中,因其具有稳定性和保守性,有望成为心血管疾病诊断、预后及危险分层的生物标志物。Tian 等^[22]在缺血性大鼠和体外细胞模型中发现环状 RNA 溶质载体家族 8 成员 A1 (circSLC8A1) 表达水平上调,而 circNFIX 表达水平在缺血早期上升,随后下降。在急性缺血性心脏病相关心源性猝死的心肌中,这 2 种 circRNA 与缺血模型中的观察结果一致。进一步分析表明, circSLC8A1 对诊断心肌梗死具有较高的敏感度和特异度, circNFIX 可提示缺血性心肌损伤,且与冠状动脉狭窄程度呈负相关。有研究者对 circRNA 在 AMI 中的诊断价值进行探讨,Zhao 等^[23]发现冠心病患者外周血中 12 种 circRNA 表达上调,10 种表达下调,其中表达上调的 Hsa_circ_0124644 受试者操作特征 (ROC) 曲线下面积最大,最具有诊断价值。Yang 等^[24]比较了 AMI 患者和轻度冠状动脉狭窄患者血清中 circRNA 的表达水平,发现 circRNA_104761 在 AMI 患者中显著下调,ROC 曲线分析表明 circRNA_104761 是诊断 AMI 优选且有效的生物标志物。Salgado-Somoza 等^[25]发现, circRNA MICRA 在 AMI 患者全血中表达下调,且其与患者左室射血分数相关,有助于风险分层。Zhou 等^[26]通过分析 AMI 和非 AMI 患者的外周血 circRNA,发现 AMI 患者中 circRNA cZNF292 表达水平较高,联合 circRNA cZNF292 和相关临床特征 (如年龄、性别、体质量指数、心率和舒张压),可以提高 AMI 的诊断效能。

4 小结

circRNA 有望成为心肌梗死的特异性生物标志物和治疗靶点。然而 circRNA 的临床应用仍面临困难。首先,不同研究采取的模型不完全一致且样本量较少, circRNA 在不同物种模型中表达水平及功能是否一致尚需交叉验证,其在心肌组织、血清、血浆和全血中的差异表达也需要更大样本量进行评估。其次,心脏中存在心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞,而 circRNA 具有多个靶位点和调节机制, circRNA 对心脏不同细胞的效应及调控机制需大量的体内实验进一步明确。此外,尚缺乏基于 circRNA 治疗心肌梗死的安全性和有效性的临床试验,需要在不同动物模型中观察其长期影响后进行

大规模的临床试验验证。circRNA 为更好地理解心肌梗死病理生理机制、寻找新的预警标志物及潜在治疗靶点提供了新的方向,但尚处于初步探索阶段,仍需系统和深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(7):481-496.
- [2] Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries[J]. Eur Heart J, 2014, 35(29):1957-1970.
- [3] Wen ZJ, Xin H, Wang YC, et al. Emerging roles of circRNAs in the pathological process of myocardial infarction[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26:828-848.
- [4] Zhou Y, Li C, Wang Z, et al. CircRNAs as novel biomarkers and therapeutic targets in renal cell carcinoma[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9:833079.
- [5] Hou L, Guo J, Xu F, et al. Cardiomyocyte dimethylarginine dimethylaminohydrolase1 attenuates left-ventricular remodeling after acute myocardial infarction: involvement in oxidative stress and apoptosis[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(4):28.
- [6] Ren K, Li B, Jiang L, et al. Circ_0023461 silencing protects cardiomyocytes from hypoxia-induced dysfunction through targeting miR-370-3p/PDE4D signaling[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:8379962.
- [7] Zhu Y, Zhao P, Sun L, et al. Overexpression of circRNA SNRK targets miR-103-3p to reduce apoptosis and promote cardiac repair through GSK3 β / β -catenin pathway in rats with myocardial infarction[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):84.
- [8] Zheng H, Huang S, Wei G, et al. CircRNA Samd4 induces cardiac repair after myocardial infarction by blocking mitochondria-derived ROS output[J]. Mol Ther, 2022, 30(11):3477-3498.
- [9] Wang K, Wang H, Zhang Q, et al. Knockdown of circ_0001379 attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by miR-98-5p/SOX6 axis[J]. Shock, 2023, 60(3):410-418.
- [10] Liu X, Dou B, Tang W, et al. Cardioprotective effects of circ_0002612 in myocardial ischemia/reperfusion injury correlate with disruption of miR-30a-5p-dependent Pparg1a inhibition[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117:110006.
- [11] Wu D, Zhang K, Hu P. The role of autophagy in acute myocardial infarction[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:551.
- [12] Qiu Z, Wang Y, Liu W, et al. CircHIPK3 regulates the autophagy and apoptosis of hypoxia/reoxygenation-stimulated cardiomyocytes via the miR-20b-5p/ATG7 axis[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):64.
- [13] Zhou LY, Zhai M, Huang Y, et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(7):1299-1315.

(下转第 207 页)

- [24] Qi X, Wang J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1 α pathway to attenuate ischemia/reperfusion-induced myocardial damage[J]. Aging(Albany NY), 2020, 12(8):7299-7312.
- [25] Sun L, Zhao M, Yu XJ, et al. Cardioprotection by acetylcholine: a novel mechanism via mitochondrial biogenesis and function involving the PGC-1 α pathway[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(6):1238-1248.
- [26] Vásquez-Trincado C, García-Carvajal I, Pennanen C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease[J]. J Physiol, 2016, 594(3):509-525.
- [27] Yue P, Zhang Y, Liu L, et al. Yap1 modulates cardiomyocyte hypertrophy via impaired mitochondrial biogenesis in response to chronic mechanical stress overload[J]. Theranostics, 2022, 12(16):7009-7031.
- [28] Yu HJ, Zhang F, Yan PY, et al. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis[J]. Circulation, 2021, 143(20):2007-2022.
- [29] Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(7):443-462.
- [30] Sanches-Silva A, Testai L, Nabavi SF, et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiovascular diseases: regulation of mTOR signaling pathway[J]. Pharmacol Res, 2020, 152:104626.
- [31] Horvath O, Ordog K, Bruszt K, et al. BGP-15 protects against heart failure by enhanced mitochondrial biogenesis and decreased fibrotic remodelling in spontaneously hypertensive rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:1250858.
- [32] Chao YM, Wu KLH, Tsai PC, et al. Anomalous AMPK-regulated angiotensin AT1R expression and SIRT1-mediated mitochondrial biogenesis at RVLM in hypertension programming of offspring to maternal high fructose exposure[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1):68.
- [33] Oller J, Gabandé-Rodríguez E, Ruiz-Rodríguez MJ, et al. Extracellular tuning of mitochondrial respiration leads to aortic aneurysm[J]. Circulation, 2021, 143(21):2091-2109.
- [34] Xu S, Tao H, Cao W, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):54.
- [35] Fan SW, Hu YH, You YP, et al. Role of resveratrol in inhibiting pathological cardiac remodeling[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:924473.
- (收稿:2023-10-10 修回:2024-05-05)
(本文编辑:王群)

=====

(上接第 199 页)

- [14] Stempien-Otero A, Kim DH, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 97:153-161.
- [15] Zhu Y, Pan W, Yang T, et al. Upregulation of circular RNA CircNFIB attenuates cardiac fibrosis by sponging miR-433[J]. Front Genet, 2019, 10:564.
- [16] Deng Y, Wang J, Xie G, et al. Circ-HIPK3 strengthens the effects of adrenaline in heart failure by MiR-17-3p - ADCY6 axis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(11):2484-2496.
- [17] Pang P, Si W, Wu H, et al. The circular RNA circHelz enhances cardiac fibrosis by facilitating the nuclear translocation of YAP1[J]. Transl Res, 2023, 257:30-42.
- [18] Garikipati VNS, Verma SK, Cheng Z, et al. Circular RNA CircFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4317.
- [19] Si X, Zheng H, Wei G, et al. CircRNA Hipk3 induces cardiac regeneration after myocardial infarction in mice by binding to notch1 and miR-133a[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21:636-655.
- [20] Huang S, Li X, Zheng H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice[J]. Circulation, 2019, 139(25):2857-2876.
- [21] Yu L, Liang YB, Zhang MZ, et al. Extracellular vesicle-derived circCEBPZOS attenuates postmyocardial infarction remodeling by promoting angiogenesis via the miR-1178-3p/PDPK1 axis[J]. Commun Biol, 2023, 6(1):133.
- [22] Tian MH, Xue JJ, Dai CY, et al. CircSLC8A1 and circNFIX can be used as auxiliary diagnostic markers for sudden cardiac death caused by acute ischemic heart disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):4695.
- [23] Zhao ZZ, Li XJ, Gao CY, et al. Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2017, 7:39918.
- [24] Yang W, Sun L, Cao X, et al. Detection of circRNA biomarker for acute myocardial infarction based on system biological analysis of RNA expression[J]. Front Genet, 2021, 12:686116.
- [25] Salgado-Somoza A, Zhang L, Vausort M, et al. The circular RNA MICRA for risk stratification after myocardial infarction[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2017, 17:33-36.
- [26] Zhou QL, Boeckel JN, Yao JH, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction using a combination of circulating circular RNA cZNF292 and clinical information based on machine learning[J]. MedComm (2020), 2023, 4(3):e299.
- (收稿:2023-07-15 修回:2024-03-28)
(本文编辑:王群)