

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.04.0411

• 综述 •

长链非编码 RNA 在心力衰竭中的作用及临床意义

黄思¹, 张圳², 万静静^{2,3}, 刘霞², 张卫东^{1,2*}

1. 广东药科大学中药学院, 广州 510006

2. 海军军医大学(第二军医大学)药理学天然药物化学教研室, 上海 200433

3. 上海交通大学药学院, 上海 200240

[摘要] 长链非编码 RNA (lncRNA) 曾被认为是基因组转录的“噪音”, 不具有生物学功能。近年来, 越来越多的证据表明, lncRNA 在不同发育阶段或疾病状态中动态表达, 并且在基因表达和翻译的诸多环节中发挥调节作用。作为一种调节因子, lncRNA 已被证实参与心脏生长发育的基因调控, 同时参与心力衰竭的多个病理变化, 主要包括心肌肥大、纤维化和血管新生等。因此, lncRNA 被认为是控制心脏生理和病理复杂调节网络的核心枢纽, 有望成为心力衰竭的治疗靶标。本文综述心力衰竭中 lncRNA 的作用和机制, 并评估了 lncRNA 在临床诊治中的前景。

[关键词] 心力衰竭; 长链非编码 RNA; 肥厚性心肌病; 纤维化

[中图分类号] R 541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)04-0411-09

Role and clinical significance of long non-coding RNA in heart failure

HUANG Si¹, ZHANG Zhen², WAN Jing-jing^{2,3}, LIU Xia², ZHANG Wei-dong^{1,2*}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

2. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

3. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

[Abstract] Long non-coding RNA (lncRNA) was once considered to be the “noise” of genome transcription without biological function. In recent years, increasing evidence shows that lncRNA is dynamically expressed at different developmental stages or disease statuses and plays a regulatory role in gene expression and translation. In particular, the effectiveness of lncRNA has been proven in gene regulation of cardiac development. It also participates in multiple pathological changes of heart failure such as cardiac hypertrophy, fibrosis, angiogenesis, etc. Therefore, lncRNA is considered to be the core hub of complex regulatory networks controlling cardiac physiology and pathology, and is expected to become a therapeutic target for heart failure. This article reviews the role and mechanism of lncRNA in heart failure, and evaluates its prospects in the future clinical diagnosis and treatment.

[Key words] heart failure; long non-coding RNA; hypertrophic cardiomyopathy; fibrosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(4): 411-419]

心力衰竭是一个日益增长的公共卫生问题, 影响着全球 1%~2% 的人口, 是 21 世纪主要的心血管疾病^[1]。心力衰竭是一种复杂的临床症状群, 是多种病因所致心功能不全的终末阶段。心力衰竭发生时, 心脏泵血能力难以满足身体的新陈代谢需求, 为维持正常生理活动机体会出现代偿性的心脏结构重塑、血液动力学改变以及神经-体液调节激

活^[2]。心力衰竭的发生和发展是一个长期而复杂的过程, 涉及心肌肥大、细胞外基质重塑、导电功能障碍、细胞坏死和凋亡等病理学现象。在微观层面, 这些病理现象的发生必定伴随着多种细胞类型的分化和精确的细胞分子表达调节, 因此, 从分子生物学角度出发深入探索心力衰竭的发病机制及病理过程, 有助于加深对该病的理解, 从而推动临床

[收稿日期] 2020-04-17 **[接受日期]** 2020-07-21

[基金项目] 国家自然科学基金(81773726), 上海市科技创新行动计划重点项目(19401900100)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81773726) and Key Program of Scientific Technology and Innovation Action Plan of Shanghai (19401900100).

[作者简介] 黄思, 硕士生. E-mail: 13477090823@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871244, E-mail: wdzhangy@hotmail.com

实践的发展。近年来,越来越多的证据表明,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)能广泛参与个体生长、发育、繁殖等过程的调控,具有极其重要的生物学功能^[3-4]。作为一种强大的调节因子,lncRNA在心力衰竭的调控网络中同样扮演着不可或缺的角色。在细胞和分子水平进一步探索lncRNA的作用有助于更好地理解心力衰竭的发病机制,为疾病发展提供新见解,为心力衰竭的诊断和治疗提供新思路。本文概述了lncRNA在心力衰竭中的作用,并讨论lncRNA作为心力衰竭的标志物或治疗靶标的潜在可行性。

1 lncRNA 概述

生物体内存在大量的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[5],这些RNA并未翻译成蛋白质,而是通过特有的作用机制影响基因的表达调控。根据长度大小,ncRNA可以被分为小ncRNA和lncRNA,小ncRNA主要包括miRNA和环状RNA(circular RNA, cirRNA),lncRNA长度一般>200 nt^[6]。lncRNA与编码蛋白质的mRNA有一定相似性,均可通过聚合酶II转录,具有5'-帽子结构和多聚腺苷酸尾,但不具有功能性开放阅读框(open reading frame),倾向于以非常低的水平表达,通常不具有编码蛋白的潜能^[7]。在进化角度,与mRNA或miRNA相比,lncRNA可能是快速进化的RNA种类,它的大多数DNA序列保守性很差,这可能与观察到的高度组织特异性表达有关,表明lncRNA可能是促进物种特异性和器官复杂性的关键分子^[7]。生物学功能高度多样化是lncRNA的另一个特征,lncRNA在调节染色质重塑、维持核结构完整性及控制表观遗传等方面均可发挥作用,因此其功能定义尚没有明确。通常情况下,lncRNA的功能与其细胞定位密切相关,多数lncRNA亚细胞定位于细胞核,与转录因子或染色质修饰复合物相互作用,充当分子向导或结构支架,从而在转录水平上调节基因表达;另外,在细胞质中也存在一定量的lncRNA,它们主要通过mRNA、miRNA或蛋白质等的相互作用,以分子信号或诱饵的形式在转录后水平发挥作用^[8-9]。尽管绝大多数lncRNA尚未得到识别和注释,但有研究表明lncRNA对心力衰竭有重要的调节作用,可以通过多种作用机制来赋予靶基因转录激活或抑制

作用^[10-11]。

2 lncRNA 在心力衰竭各种病理变化中的作用

2.1 心肌肥大 心肌肥大是心肌对大量生理和病理刺激的主要反应,其中生理性心肌肥大主要是运动或妊娠造成的有限代偿性变化,而病理性心肌肥大则是心脏对持续恶性刺激所产生的不适应反应,会进一步加重心脏收缩功能障碍^[12]。当心肌发生重塑时,心肌细胞死亡率增加,幸存细胞的形态明显改变,细胞体积增大,细胞膜、线粒体、细胞核等多种细胞器功能出现紊乱;细胞内生物分子伴之变化,如Sun等^[13]研究发现,与对照组相比,主动脉缩窄诱发的心肌肥大小鼠中有64个lncRNA上调、134个下调,而差异表达的mRNA仅有14个,这一研究首次发现lncRNA在心肌肥大中的分子潜力,为后续研究奠定了基础^[13]。

此后,大量与心肌肥大相关的lncRNA得到注释。lncRNA Mhrt可与染色质重塑蛋白Brg1直接结合,阻止后者识别其基因组DNA靶标,从而抑制由应力引发的异常基因表达,避免心肌肥大和心力衰竭,它也是首个参与染色质重塑的lncRNA^[14]。Xu等^[15]发现lncRNA AK045171可以结合转录因子SP1参与MG53的转录调控,影响肥大通路的下游信号因子表达,进而参与心肌肥大进程。Wang等^[16]则确定了1个与多梳阻遏物复合物2(polycomb repressor complex 2)的催化亚基相互作用的lncRNA Chaer,这种相互作用是多种肥大基因甲基化的前提,Chaer也因此成为心肌肥厚的1个重要的表观遗传检查点。综上所述,lncRNA能够通过和蛋白质结合来影响靶蛋白功能,进而参与心肌肥大的调控过程。

另一方面,lncRNA还可以通过与miRNA的结合来实现对心肌肥大的调控,这种相互作用机制被称为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)。通常而言,miRNA作为基因表达的负调节剂能够降低靶RNA的稳定性或限制其翻译。作为一种拮抗的关系,ceRNA通过lncRNA竞争性地结合miRNA,争夺靶RNA的结合位点,使miRNA丧失负调节功能^[17]。例如,lncRNA Plscr4与miRNA-214直接结合,充当miRNA-214的内源性海绵从而抑制其活性,因此Plscr4可以逆转miRNA-214靶标Mfn2的表达,最终发挥抵制线

粒体功能障碍、减轻肥大性生长的功能^[18]。此外, Wang等^[19]发现, lncRNA CHRF充当miRNA-489的内源海绵, 从而调节其靶标Myd88的表达, 对心脏肥大产生影响。尽管ceRNA模式是目前研究最为集中的调控方式, 但大多数lncRNA的自身丰度较低, 难以与miRNA形成竞争关系, 所以这种调节网络可能不是lncRNA发挥作用的主要方式^[17,20-21]。

2.2 心肌纤维化 心肌纤维化是心肌梗死向心脏衰竭恶化的主要因素^[22-23]。当心肌纤维化发生时, 心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)转化为更活跃的平滑肌样收缩细胞, 称为肌成纤维细胞(myo-fibroblaster, MFB), MFB会分泌大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 如I型和III型胶原, 进而导致瘢痕形成和组织弹性下降^[24-26]。这一过程受多种可溶性因子调控, 其中最主要的是TGF- β 和结缔组织生长因子, 这些生长因子介导Smad蛋白、MAPK、蛋白激酶B等一系列信号传递过程^[27-28]。作为一种信号分子, lncRNA在MFB活化、ECM过度积累的过程中发挥重要作用。

CF富含一种超增强子相关转录本Wisper(又名Wisp2超级增强子相关lncRNA), 它在CF增殖、迁移、凋亡和分化的基因网络中发挥全局性作用^[29], 这可能与其相互作用蛋白T细胞凋亡相关抑制蛋白(T-cell inhibitor of apoptosis-related protein, TIAR)参与mRNA的加工过程有关。重要的是, Wisper在人类心脏中的表达与胶原蛋白含量和纤维化的严重程度相关, 而体内实验也证明Wisper的干扰可以显著减轻病理性纤维化和重塑, 这表明了其作为治疗靶点的高度可能性^[30]。CF转录调节因子lncRNA Meg3可以通过相互作用调节基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)启动子上P53转录活性, 介导MMP2降解基底膜成分的功能^[31]; Meg3还可以通过与远端调控元件结合调节TGF- β 途径中的多个基因^[32], 因此成为纤维化发展的重要参与者和预防心脏重构的潜在新靶标。lncRNA Crnde则通过与 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)基因启动子的结合阻断Smad3的转录活性、抑制胶原沉积, 有趣的是Smad3又可以转录激活Crnde的表达, 并在CF中形成以Smad3-Crnde为核心的负反馈通路^[33]。

lncRNA通过与mRNA的相互作用参与纤维化调节, 不仅能提高mRNA的稳定性以促进蛋

白表达, 也可以通过与mRNA结合阻碍其翻译过程。lncRNA Safe在HuR蛋白的稳定下与其邻近蛋白编码基因*Sfrp2*的mRNA形成双链体, 增加了*Sfrp2* RNA的稳定性, 使得蛋白表达增加, 加速了肌成纤维细胞的转化和增殖^[34]。Ras关联域家族蛋白1亚型A(ras-association domain family 1 isoform A, *RASSF1A*)基因可表达一种反义RNA(*RASSF1-AS1*), 其第2外显子区域与*RASSF1A* mRNA部分重叠, 这种重叠导致lncRNA与mRNA结合并抑制*RASSF1A*的翻译过程, 最终加重小鼠心脏纤维化^[35]。这种lncRNA与mRNA的直接作用关系主要源自同种基因的不同转录本。相比之下, lncRNA与miRNA的ceRNA调节范围更为广泛^[36]。例如, lncRNA PFL介导miRNA let-7d的作用、PCFL影响miRNA-378/GRB2途径、MIAT可作miRNA-24的内源性海绵促进纤维化等^[25,37-38]。

2.3 细胞死亡 维持心脏动态平衡取决于细胞的死亡和更新, 心脏再生的能力有限, 因此保留现有心脏细胞的质量以支持适当的功能相当重要^[39]。心力衰竭中, 缺血-再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)、过度神经体液刺激及异常钙循环都可能加速心脏组织中的细胞丢失。lncRNA至少参与了细胞死亡的3种主要形式, 即细胞凋亡、自噬和坏死。慢性心力衰竭预后不良的患者中会出现lncRNA LUCAT1的减少, 而LUCAT1的下调不仅通过靶向miRNA-612/HOXA13轴抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 还可通过靶向CYP11B2蛋白逆转心肌细胞损伤^[40-41]。慢性心力衰竭患者血浆中的lncRNA GASL1含量与患者死亡率密切相关, 这可能是由于GASL1下调TGF- β 1的表达, 抑制了心肌细胞凋亡^[42]。lncRNA APF可调节心肌I/R过程中心肌细胞的自噬细胞死亡, APF负调控miR-188-3p从而影响自噬相关蛋白7(autophagy related protein 7, ATG7)介导的自噬细胞死亡^[43], 这项研究提供了通过靶向自噬来治疗心肌梗死及心力衰竭的新模式。lncRNA NRF则被认为是心肌I/R损伤中心肌细胞坏死的调节剂^[44]。NRF通过靶向RIPK1/RIPK3(一种坏死调节剂)来调节心肌细胞坏死, 进一步的研究表明NRF可作为内源RNA海绵来抑制miRNA-873的表达; miRNA-873抑制了RIPK1/RIPK3的翻译及RIPK1/RIPK3引起的心肌细胞坏死, 从而调节I/R心脏中的心肌细胞坏死, 而抑制

NRF可能有效改善缺血性心力衰竭^[44]。

2.4 心律失常 50%的心力衰竭患者死亡是由突发心律失常所致^[45]。心力衰竭患者可能存在多种节律异常,特别是房颤最为常见^[46],窦房结功能异常导致的心动过缓亦可能发生^[47],这些现象可能是心肌机械特性变化通过电反馈改变心脏电传导造成的^[48]。LncRNA在心律失常中发挥了调节因子的作用。CCR1是第一个抗心律失常的lncRNA,它可以改善Cx43蛋白的表达^[6]。Cx43是一种主要的缝隙连接通道蛋白,可以形成电耦合以实现兴奋传导。在主动脉缩窄诱导的心力衰竭小鼠中,过表达的CCR1能够阻碍溶酶体介导的内吞降解机制,使得细胞质膜中Cx43的水平上调,从而改善心脏传导和抑制相关的室性心律失常^[6]。Kcna2(也称为Kv1.2)是电压门控K⁺通道家族的一个亚单位^[49],该基因的互补RNA Kcna2 AS则是一种长约2.52 kb的反义lncRNA,在心力衰竭大鼠中心室Kcna2 AS的表达增加导致Kcna2基因的沉默,使得钾电流降低、动作电位延长,从而产生室性心律失常^[50]。Ca²⁺超载是心律失常发生的一个因果因素,细胞内钙离子是由几个钙离子处理蛋白以高度协调的方式紧密控制的,其中肌浆网钙离子ATP酶2a(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2a, SERCA2a)是调节心肌Ca²⁺再摄取的蛋白之一。研究表明SERCA2a功能障碍与心力衰竭有密切联系^[51-52],而lncRNA ZFAS1是一种内源性SERCA2a抑制剂,它通过与SERCA2a蛋白结合来限制其细胞内水平及活性^[53]。因此,有理由相信,lncRNA ZFAS1在心力衰竭钙失调过程中也具有一定作用。

2.5 心脏炎症 炎症是针对损伤的生理反应,可抵抗各种破坏性刺激和促进伤口愈合^[54],但长期而过度的炎症常常会伤害组织,并在心血管疾病的发展中起因果作用^[55]。例如,慢性心脏衰竭中的单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞过量会导致不同程度的细胞凋亡、肥大和间质纤维化,最终导致进行性心脏功能障碍^[56-59]。基于RNA的巨大调节潜力,炎症反应在lncRNA水平受到严格控制并不奇怪,其中研究最深入的lncRNA之一是MALAT1^[60]。MALAT1位于细胞核中,充当转录和剪接的调节因子。MALAT1的大多数相关研究都集中于其在癌症进展中的作用,但显然它在调节心血管炎症

中也起着重要作用。体外研究表明,MALAT1介导了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的心肌细胞中TNF- α 的产生和细胞凋亡^[61]。在系统性炎症大鼠模型中敲低MALAT1可以减少TNF- α 、IL-6的表达,减轻由炎症引起的心脏损害^[62]。MALAT1同样可以升高NF- κ B蛋白水平,这暗示MALAT1积极参与了促炎基因的转录上调。MALAT1也具有调节T淋巴细胞和巨噬细胞活化的功能,这表明其促炎作用可能部分归因于免疫细胞调节^[63-64]。另一个参与心血管炎症的lncRNA是HOTAIR,向小鼠注射LPS会导致心脏功能障碍并增加HOTAIR的表达、TNF- α 的产生和NF- κ B的活性^[65]。在心肌细胞中敲低HOTAIR则会减少LPS诱导的TNF- α 和NF- κ B的产生,使其活性下降,HOTAIR过表达时则产生相反的结果,这表明HOTAIR在心肌细胞响应LPS的过程中起促炎作用。lncRNA ANRIL与心血管炎症也相关,在内皮细胞的体外研究中,TNF- α 以与NF- κ B途径相关的方式诱导ANRIL表达^[66],而ANRIL可增加包括IL-6在内的炎症蛋白表达^[67]。有趣的是,进一步研究表明ANRIL通过与促炎转录因子YY1相互作用驱动炎症基因转录,发挥促炎作用^[66]。由于只有一小部分lncRNA被表征,上述示例只是参与心血管炎症的lncRNA的冰山一角,但足以证明lncRNA在心脏炎症中发挥的重要作用。

2.6 氧化应激 心力衰竭发生后,由于能量代谢异常,细胞线粒体产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)。过量ROS将会损伤线粒体DNA导致其功能持续下降;ROS还通过激活各种信号通路和转录因子介导心肌肥大、间质成纤维细胞增殖和心肌细胞凋亡等,进一步导致心肌病理性重构和心力衰竭。氧化应激作为心肌I/R损伤机制中的重要因素常伴随着许多lncRNA表达失调,在这些失调的lncRNA中,Gpr19因其高表达变化而被选为潜在靶标,体外研究表明,在暴露于氧葡萄糖剥夺/恢复系统的心肌细胞中,通过调节miRNA-324-5p和线粒体裂变调节因子1(mitochondrial fission regulator 1, Mtf1)可以逆转lncRNA Gpr19的高表达,从而减弱心肌细胞的氧化应激反应和凋亡^[68]。同样是在心肌I/R损伤中,lncRNA Hotair的过表达则可以经由腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚基(adenosine monophosphate-activated protein kinase α ,

AMPK α)活化的EZH2/miRNA-451/Cab39轴减轻氧化应激反应和心肌细胞凋亡^[69]。研究者还发现,苦参碱能够诱导表达大鼠心肌细胞中的HOTAIR,从而提高心肌细胞活力,降低H₂O₂诱导的氧化应激损伤^[70]。此外,GAS5作为一种肿瘤抑制型lncRNA能够介导心脏微血管内皮细胞损伤中的氧化应激反应,当GAS5表达增加时心脏微血管内皮细胞ROS的含量降低、增殖活性增强,其机制与miRNA-33a-5p竞争性结合ABCA1表达上调有关^[71]。

3 lncRNA在心力衰竭诊断和治疗中的意义

尽管lncRNA的临床应用仍处于早期阶段,但深度测序结果显示lncRNA相比于miRNA和mRNA在更大程度上参与心力衰竭调节,更有利于评估不同的疾病状态^[72]。研究表明,lncRNA LIPCAR、NRON和MHRT均具有作为心力衰竭生物标志物的潜力^[73-74],此类lncRNA在循环系统中都表现出较好的稳定性,容易在人的血液或尿液中被检测到,这也意味着lncRNA可以作为心力衰竭疾病诊断和预后评估的一种非侵入性快速诊断标志物。

迄今为止,lncRNA还未能作为药物或药物靶点引入临床试验。但多个临床前研究表明单个lncRNA的操控足以终止或改善心力衰竭的进程,证明lncRNA在治疗水平上具有相当客观的前景。研究发现通过注射GapmeR降低小鼠体内Wisper含量,可以有效抑制小鼠心脏纤维化和恶性重塑,经不同时间给药则可从预防和治疗两方面实现对心脏功能的保护^[30]。此外,在直接靶向Meg3和Chast的啮齿动物研究中,lncRNA的沉默足以减轻病理性心脏重塑^[31,75],证明靶向lncRNA策略在治疗应用上的潜力巨大。治疗的思路并不仅限于改善病理变化、减缓心脏衰老,部分lncRNA研究将促进心脏修复、恢复心脏活力作为研究重点。Cai等^[76]发现,小鼠心脏的lncRNA CAREL和miRNA-296构成了控制心肌细胞复制的网络,靶向CAREL的药理学手段可以驱动损伤后心脏修复、增加损伤心肌细胞的复制,有望成为新的治疗方法。Ponnusamy等^[77]则发现lncRNA心肌细胞增殖调节因子(cardiomyocyte proliferation regulator, CPR)参与心肌细胞增殖的调节,心脏特异性CPR的缺失显著促进心肌细胞的增殖、改善心脏功

能,提示抑制CPR在临床心脏修复方面具有治疗潜力。心肌灌注是心肌动态平衡的关键条件,高效的血液供应可以满足心脏自身代谢需求^[78],而lncRNA介导的治疗性血管生成可以改善血流和心肌功能,促进心脏修复和心肌存活^[79]。研究表明lncRNA是脊椎动物心血管发育的基础,对血管细胞的分化起着重要的调节作用^[80],lncRNA Bravehear作为首个被发现的心血管基因网络核心调节因子,在哺乳动物发育过程中对心血管谱系的建立具有决定性作用^[81]。在血管生成中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和内皮转录因子2是主要的信号分子,而lncRNA可以通过影响信号因子的表达来促进血管生成。例如,lncRNA Meg3的沉默和HOTAIR的过表达均可以促进VEGF的表达^[82-83];内皮细胞的低氧诱导可以产生2种lncRNA MIR503HG和LINC00323-003,这2种lncRNA均可调节内皮转录因子2的表达,以维持内皮细胞功能^[84]。此外,lncRNA还可以调节血管平滑肌细胞增殖。lncRNA Ang362在血管紧张素刺激的大鼠主动脉中高表达,它可以促进2种血管平滑肌增殖调节因子miRNA-221和miRNA-222的产生,从而促进血管平滑肌细胞增殖^[85-86]。

4 小结与展望

lncRNA在心脏发育和心力衰竭的基因调控中扮演了重要角色,为我们认识心力衰竭的发病机制提供了新的视角。目前分子生物学领域的各种差异表达谱均表明,lncRNA与心力衰竭密切相关,几乎参与了心力衰竭发病机制的每一个阶段,包括心肌肥大、心肌纤维化、炎症、氧化应激、细胞死亡及心律失常等。基于其明确的功能关系,lncRNA有望成为临床诊断和预后判断的新型诊断标志物,也为心力衰竭的临床治疗提供了新的可能。此外,lncRNA与蛋白质、核酸等生物大分子丰富的相互作用使得它成为基因表达调控网络的核心节点。lncRNA功能的多样性通常由以下多种分子间的相互作用体现:(1)通过与蛋白质结合参与表观遗传编程基因表达,例如Mhrt^[14]、Chaer^[16];(2)通过引导转录因子激活基因的转录,例如Wisper^[30]、Meg3^[32];(3)直接与靶蛋白相互作用影响结合蛋白的功能,例如CCRR^[6]、ZFAS1^[53];

(4) 与 mRNA 相互作用, 调节其稳定性及剪接和翻译, 例如 Safe^[34]、RASSF1-AS1^[35]; (5) 作为分子海绵, 通过与 miRNA 结合以发挥 ceRNA 机制, 例如 CHRFB^[19]、PFL^[25]。

这些相互作用大大扩展了 lncRNA 的功能类别, 因此, 一定程度上 lncRNA 可以在基因控制的各个层面发挥作用, 包括染色质重塑、DNA 甲基化及 RNA 加工、稳定性和翻译。此外, 单个 lncRNA, 例如 H19, 被证明可以在基因调控的多个层面起作用^[87-88], 在印证 lncRNA 重要性的同时也提示 lncRNA 研究的复杂性。目前研究者们对 lncRNA 的认识尚不成熟, 还有大量 lncRNA 缺乏注释和功能研究, 即便是现有研究也相对独立、缺乏系统性, 从实验室研究走向临床应用的转化之路还很漫长。随着技术的发展和研究的不断深入, 或许在不久的将来 lncRNA 将会成为治疗心力衰竭、挽救人类生命的重要突破点。

【参 考 文 献】

- [1] ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13: 368-378.
- [2] TANAI E, FRANTZ S. Pathophysiology of heart failure [J]. *Compr Physiol*, 2015, 6: 187-214.
- [3] PALAZZO A F, KOONIN E V. Functional long non-coding RNAs evolve from junk transcripts[J]. *Cell*, 2020, 183: 1151-1161.
- [4] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172: 393-407.
- [5] XU J, BAI J, ZHANG X, LV Y, GONG Y, LIU L, et al. A comprehensive overview of lncRNA annotation resources[J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18: 236-249.
- [6] PAPAIT R, KUNDERFRANCO P, KUNDERFRANCO P, STIRPARO G G, LATRONICO M V, CONDORELLI G. Long noncoding RNA: a new player of heart failure?[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 876-883.
- [7] SCHMITZ S U, GROTE P, HERRMANN B G. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 2491-2509.
- [8] DYKES I M, EMANUELI C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15: 177-186.
- [9] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-914.
- [10] GIL N, ULITSKY I. Regulation of gene expression by Cis-acting long non-coding RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21: 102-117.
- [11] UCHIDA S, DIMMELER S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2015, 116: 737-750.
- [12] HILFIKER-KLEINER D, LANDMESSER U, DREXLER H. Molecular mechanisms in heart failure: focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis[J]. *J Am Coll of Cardiol*, 2006, 48(Suppl 9): A56-A66.
- [13] SUN L, ZHANG Y, ZHANG Y, GU Y, XUAN L, LIU S, et al. Expression profile of long non-coding RNAs in a mouse model of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177: 73-75.
- [14] HAN P, LI W, LIN C H, YANG J, SHANG C, NUERNBERG S T, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy[J]. *Nature*, 2014, 514: 102-106.
- [15] XU L, WANG H J, JIANG F, SUN H, ZHANG D P. LncRNA AK045171 protects the heart from cardiac hypertrophy by regulating the SP1/MG53 signalling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 3126-3139.
- [16] WANG Z H, ZHANG X J, JI Y X, ZHANG P, DENG K Q, GONG J, et al. A long non-coding RNA defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 1131-1139.
- [17] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505: 344-352.
- [18] LV L, LI T, LI X, XU C, LIU Q, JIANG H, et al. The lncRNA Plscr4 controls cardiac hypertrophy by regulating miR-214[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 387-397.
- [19] WANG K, LIU F, ZHOU L Y, LONG B, YUAN S M, WANG Y, et al. The long noncoding RNA CHRFB regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489[J]. *Circ Res*, 2014, 114: 1377-1388.
- [20] KARRETH F A, PANDOLFI P P. CeRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3: 1113-1121.
- [21] SMILLIE C L, SIREY T, PONTING C P. Complexities of post-transcriptional regulation and the modeling of ceRNA crosstalk[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2018, 53: 231-245.
- [22] ZHANG Y, LUO G, ZHANG Y, ZHANG M, ZHOU J, GAO W, et al. Critical effects of long non-coding RNA on fibrosis diseases[J/OL]. *Exp Mol Med*, 2018, 50: e428. DOI: 10.1038/emmm.2017.223.
- [23] CREEMERS E E, VAN ROOIJ E. Function and therapeutic potential of noncoding RNAs in cardiac fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118: 108-118.

- [24] DAVIS J, MOLKENTIN J D. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70: 9-18.
- [25] LIANG H H, PAN Z W, ZHAO X G, LIU L, SUN J, SU X M, et al. LncRNA PFL contributes to cardiac fibrosis by acting as a competing endogenous RNA of let-7d[J]. *Theranostics*, 2018, 8: 1180-1194.
- [26] SQUIRES C E, ESCOBAR G P, PAYNE J F, LEONARDI R A, GOSHORN D K, SHEATS N J, et al. Altered fibroblast function following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39: 699-707.
- [27] VOLOSHENYUK T G, LANDESMAN E S, KHOUTOROVA E, HART A D, GARDNER J D. Induction of cardiac fibroblast lysyl oxidase by TGF- β 1 requires PI3K/Akt, Smad3, and MAPK signaling[J]. *Cytokine*, 2011, 55: 90-97.
- [28] PARADA C, LI J, IWATA J, SUZUKI A, CHAI Y. CTGF mediates Smad-dependent transforming growth factor β signaling to regulate mesenchymal cell proliferation during palate development[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 3482-3493.
- [29] ZHOU H, WANG B, YANG Y X, JIA Q J, ZHANG A, QI Z W, et al. Long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling: a review of the update literature [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7159592. DOI: 10.1155/2019/7159592.
- [30] MICHELETTI R, PLAISANCE I, ABRAHAM B J, SARRE A, TING C C, ALEXANIAN M, et al. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaai9118. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai9118.
- [31] PICCOLI M T, GUPTA S K, VIREECK J, FOINQUINOS A, SAMOLOVAC S, KRAMER F L, et al. Inhibition of the cardiac fibroblast-enriched lncRNA Meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. *Circ Res*, 2017, 121: 575-583.
- [32] MONDAL T, SUBHASH S, VAID R, ENROTH S, UDAY S, REINIUS B, et al. MEG3 long noncoding RNA regulates the TGF- β pathway genes through formation of RNA-DNA triplex structures[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7743. DOI: 10.1038/ncomms8743.
- [33] ZHENG D, ZHANG Y, HU Y, GUAN J, XU L, XIAO W, et al. Long noncoding RNA Crnde attenuates cardiac fibrosis via Smad3-Crnde negative feedback in diabetic cardiomyopathy[J]. *FEBS J*, 2019, 286: 1645-1655.
- [34] HAO K, LEI W, WU H, WU J, YANG Z, YAN S, et al. LncRNA-Safe contributes to cardiac fibrosis through Safe-Sfrp2-HuR complex in mouse myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2019, 9: 7282-7297.
- [35] GUO M, LIU T, ZHANG S, YANG L. RASSF1-AS1, an antisense lncRNA of RASSF1A, inhibits the translation of RASSF1A to exacerbate cardiac fibrosis in mice[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43: 1163-1173.
- [36] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, KATS L, PANDOLFI P P. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146: 353-358.
- [37] SUN F, ZHUANG Y, ZHU H, WU H, LI D, ZHAN L, et al. LncRNA PCFL promotes cardiac fibrosis via miR-378/GRB2 pathway following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 188-198.
- [38] QU X, DU Y, SHU Y, GAO M, SUN F, LUO S, et al. MIAT is a pro-fibrotic long non-coding RNA governing cardiac fibrosis in post-infarct myocardium [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42657. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.011.
- [39] MOE G W, MARÍN-GARCÍA J. Role of cell death in the progression of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21: 157-167.
- [40] LI T, QIAN D, GUOYAN J, LEI Z. Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 385-395.
- [41] YIN Y, YANG Z F, LI X H, ZHOU L Q, ZHANG Y J, YANG B. Knockdown of long non-coding RNA LUCAT1 reverses high glucose-induced cardiomyocyte injury via targeting CYP11B2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 8560-8565.
- [42] DENG H, OUYANG W, ZHANG L, XIAO X, HUANG Z, ZHU W. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis[J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 41. DOI: 10.1186/s11658-019-0165-x.
- [43] WANG K, LIU C Y, ZHOU L Y, WANG J X, WANG M, ZHAO B, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6779. DOI:10.1038/ncomms7779.
- [44] WANG K, LIU F, LIU C Y, AN T, ZHANG J, ZHOU L Y, et al. The long noncoding RNA NRF regulates programmed necrosis and myocardial injury during ischemia and reperfusion by targeting miR-873[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1394-1405.
- [45] KJEKSHUS J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 421-481.
- [46] SALTZMAN H E. Arrhythmias and heart failure[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32: 125-133.
- [47] NATTEL S, MAGUY A, LE BOUTER S, YEH Y H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87: 425-456.
- [48] DEAN J W, LAB M J. Arrhythmia in heart failure: role of

- mechanically induced changes in electrophysiology[J]. *Lancet*, 1989, 333: 1309-1312.
- [49] ZHAO X, TANG Z, ZHANG H, ATIANJOH F E, ZHAO J Y, LIANG L, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing *Kcna2* in primary afferent neurons[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1024-1031.
- [50] LONG Q Q, WANG H, GAO W, FAN Y, LI Y F, MA Y, et al. Long noncoding RNA *Kcna2* antisense RNA contributes to ventricular arrhythmias via silencing *Kcna2* in rats with congestive heart failure[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e005965. DOI: 10.1161/JAHA.117.005965.
- [51] KHO C, LEE A, JEONG D, OH J G, CHAANINE A H, KIZANA E, et al. SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure[J]. *Nature*, 2011, 477: 601-605.
- [52] ZHAI Y, LUO Y, WU P, LI D. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides[J]. *J Med Genet*, 2018, 55: 287-296.
- [53] ZHANG Y, JIAO L, SUN L, LI Y, GAO Y, XU C, et al. LncRNA ZFAS1 as a SERCA2a inhibitor to cause intracellular Ca^{2+} overload and contractile dysfunction in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2018, 122: 1354-1368.
- [54] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K, AIKAWA E, STANGENBERG L, WURDINGER T, FIGUEIREDO J, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. *J Exp Med*, 2007, 204: 3037-3047.
- [55] PRABHU S D, FRANGOGIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119: 91-112.
- [56] WESTERMANN D, LINDNER D, KASNER M, ZIETSCH C, SAVVATIS K, ESCHER F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 44-52.
- [57] ISMAHIL M A, HAMID T, BANSAL S S, PATEL B, KINGERY J R, PRABHU S D. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: critical importance of the cardiosplenic axis[J]. *Circ Res*, 2014, 114: 266-282.
- [58] LAVINE K J, EPELMAN S, UCHIDA K, WEBER K J, NICHOLS C G, SCHILLING J D, et al. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart[J]. *PNAS*, 2014, 111: 16029-16034.
- [59] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, PATEL B, HAMID T, ROKOSH G, et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure[J/OL]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10: e003688. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688.
- [60] GUTSCHNER T, HÄMMERLE M, DIEDERICH S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 791-801.
- [61] ZHUANG Y T, XU D Y, WANG G Y, SUN J L, HUANG Y, WANG S Z. IL-6 induced lncRNA MALAT1 enhances TNF- α expression in LPS-induced septic cardiomyocytes via activation of SAA3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 302-309.
- [62] CHEN H, WANG X, YAN X, CHENG X, HE X, ZHENG W. LncRNA MALAT1 regulates sepsis-induced cardiac inflammation and dysfunction via interaction with miR-125b and p38 MAPK/NF κ B[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 69-76.
- [63] CUI H, BANERJEE S, GUO S, XIE N, GE J, JIANG D, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4: e124522. DOI: 10.1172/jci.insight.124522.
- [64] MASOUMI F, GHORBANI S, TALEBI F, BRANTON W G, RAJAEI S, POWER C, et al. Malat1 long noncoding RNA regulates inflammation and leukocyte differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 328: 50-59.
- [65] WU H, LIU J, LI W, LIU G, LI Z. LncRNA-HOTAIR promotes TNF- α production in cardiomyocytes of LPS-induced sepsis mice by activating NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471: 240-246.
- [66] ZHOU X, HAN X, WITTFELDT A, SUN J, LIU C, WANG X, et al. Long non-coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- κ B pathway[J]. *RNA Biol*, 2016, 13: 98-108.
- [67] GUO F, TANG C, LI Y, LIU Y, LV P, WANG W, et al. The interplay of lncRNA ANRIL and miR-181b on the inflammation-relevant coronary artery disease through mediating NF- κ B signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 5062-5075.
- [68] HUANG L, GUO B, LIU S, MIAO C, LI Y. Inhibition of the lncRNA Gpr19 attenuates ischemia-reperfusion injury after acute myocardial infarction by inhibiting apoptosis and oxidative stress via the miR-324-5p/Mtfr1 axis[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72: 373-383.
- [69] MENG K, JIAO J, ZHU R R, WANG B Y, MAO X B, ZHONG Y C, et al. The long noncoding RNA hotair regulates oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis during ischemia-reperfusion injury[J/OL]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1645249. DOI:

- 10.1155/2020/1645249.
- [70] XU G, ZHANG W, WANG Z, CHEN M, SHI B. Matrine regulates H₂O₂-induced oxidative stress through long non-coding RNA HOTAIR/miR-106b-5p axis via AKT and STAT3 pathways[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20192560.
- [71] DIAO L, BAI L, JIANG X, LI J, ZHANG Q. Long-chain noncoding RNA GAS5 mediates oxidative stress in cardiac microvascular endothelial cells injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 17649-17662.
- [72] YANG K C, YAMADA K A, PATEL A Y, TOPKARA V K, GEORGE I, CHEEMA F H, et al. Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in failing human heart and remodeling with mechanical circulatory support[J]. *Circulation*, 2014, 129: 1009-1021.
- [73] XUAN L, SUN L, ZHANG Y, HUANG Y, HOU Y, LI Q, et al. Circulating long non-coding RNAs NRON and MHRT as novel predictive biomarkers of heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21: 1803-1814.
- [74] SANTER L, LÓPEZ B, RAVASSA S, BAER C, RIEDEL I, CHATTERJEE S, et al. Circulating long noncoding RNA LIPCAR predicts heart failure outcomes in patients without chronic kidney disease[J]. *Hypertension*, 2019, 73: 820-828.
- [75] VIERECK J, KUMARSWAMY R, FOINQUINOS A, XIAO K, AVRAMOPOULOS P, KUNZ M, et al. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 326ra22. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1475.
- [76] CAI B, MA W, DING F, ZHANG L, HUANG Q, WANG X, et al. The long noncoding RNA CAREL controls cardiac regeneration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72: 534-550.
- [77] PONNUSAMY M, LIU F, ZHANG Y H, LI R B, ZHAI M, LIU F, et al. Long noncoding RNA CPR (cardiomyocyte proliferation regulator) regulates cardiomyocyte proliferation and cardiac repair[J]. *Circulation*, 2019, 139: 2668-2684.
- [78] OKA T, AKAZAWA H, NAITO A T, KOMURO I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114 : 565-571.
- [79] KUMAR M M, GOYAL R. LncRNA as a therapeutic target for angiogenesis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17: 1750-1757.
- [80] KURIAN L, AGUIRRE A, SANCHO-MARTINEZ I, BENNER C, HISHIDA T, NGUYEN T B, et al. Identification of novel long noncoding RNAs underlying vertebrate cardiovascular development[J]. *Circulation*, 2015, 131: 1278-1290.
- [81] KLATTENHOFF C A, SCHEUERMANN J C, SURFACE L E, BRADLEY R K, FIELDS P A, STEINHAUSER M L, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment[J]. *Cell*, 2013, 152: 570-583.
- [82] FU W M, LU Y F, HU B G, LIANG W C, ZHU X, YANG H D, et al. Long noncoding RNA hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 4712-4723.
- [83] GORDON F E, NUTT C L, CHEUNSUCHON P, NAKAYAMA Y, PROVENCHER K A, RICE K A, et al. Increased expression of angiogenic genes in the brains of mouse meg3-null embryos[J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 2443-2452.
- [84] FIEDLER J, BRECKWOLDT K, REMMELE C W, HARTMANN D, DITTRICH M, PFANNE A, et al. Development of long noncoding RNA-based strategies to modulate tissue vascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2005-2015.
- [85] LEUNG A, TRAC C, JIN W, LANTING L, AKBANY A, SÆTROM P, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2013, 113: 266-278.
- [86] LIU X, CHENG Y, ZHANG S, LIN Y, YANG J, ZHANG C. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia[J]. *Circ Res*, 2009, 104: 476-487.
- [87] GHAFOURI-FARD S, ESMAEILI M, TAHERI M. H19 lncRNA: roles in tumorigenesis[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109774. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109774.
- [88] HE Z, YANG D, FAN X, ZHANG M, LI Y, GU X, et al. The roles and mechanisms of lncRNAs in liver fibrosis [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1482. DOI: 10.3390/ijms21041482.