

非编码RNA在血管钙化中的调控作用

靳天慧¹ 陈亮² 宗刚军²

(1. 安徽医科大学无锡临床学院心血管内科, 江苏 无锡 214044; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第904医院心血管内科, 江苏 无锡 214044)

【摘要】血管钙化的特征是羟基磷灰石晶体的沉积, 已被认为是心血管疾病的独立危险因素。研究表明, 非编码RNA与血管钙化关系密切。这些RNA类型包括微小RNA、长链非编码RNA和环状RNA。现总结几种非编码RNA在血管钙化中的调控作用。

【关键词】血管钙化; 微小RNA; 长链非编码RNA; 环状RNA

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.013

Regulatory Role of Non-coding RNA in Vascular Calcification

JIN Tianhui¹, CHEN Liang², ZONG Gangjun²

(1. *Department of Cardiology, Wuxi Clinical College, Anhui Medical University, Wuxi 214044, Jiangsu, China;*
2. *Department of Cardiology, The 904 Hospital of PLA, Wuxi 214044, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Vascular calcification is characterized by the deposition of hydroxyapatite crystals, which has been considered to be an independent risk factor for cardiovascular disease. Studies have shown that non-coding RNA is closely associated with vascular calcification. These RNA types include microRNA, long noncoding RNA, circular RNA. In this paper, the regulatory effects of several non-coding RNA on vascular calcification will be summarized.

【Key words】 Vascular calcification; MicroRNA; Long noncoding RNA; Circular RNA

众所周知, 人类基因组中只有一小部分编码蛋白质, 非编码RNA (non-coding, ncRNA) 是人类基因组的主要组成部分。随着高通量测序技术和生物信息学方法的发展, ncRNA的研究越来越多, 现已证明几种ncRNA与人类疾病有关。一些研究表明, lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA轴可能通过调节致病性相关基因的表达参与人类疾病的信号传导途径。本篇总结了微小RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 和环状RNA (circular RNA, circRNA) 在血管钙化中的作用, 以及它们在该疾病中的诊断和预后潜力。

1 血管钙化概述

血管钙化是临床常见的病理现象, 不仅是许多不良心血管事件的关键危险因素, 更与衰老、动脉粥样硬化、糖尿病和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 密切相关。研究发现, 遗传、代谢和激素等相

关信号参与调节血管钙化过程, 但目前的研究对这些因素之间的确切信号通路和相互作用仍不完全清楚。当前解释血管钙化的主要理论包括: (1) 丧失抑制作用; (2) 诱导骨软骨形成; (3) 细胞凋亡; (4) 钙和磷酸盐稳态异常; (5) 源自骨骼的循环成核复合物/旁分泌因子; (6) 基质降解^[1]。

越来越多的证据表明, 血管钙化是类似于骨骼形成的一种复杂且高度受控的过程。参与血管钙化的关键细胞类型是平滑肌细胞。在钙化条件下, 血管平滑肌细胞 (VSMC) 分化为成骨细胞样细胞并产生基质囊泡和外泌体。这种表型改变伴随VSMC收缩标志物平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和平滑肌22 α (SM22 α) 的下调, 和Runx相关转录因子2 (Runx2) 以及其他与骨相关的蛋白上调。这些成骨细胞失去收缩特性并获得合成功能, 参与血管钙化^[2]。血管钙化的易感性由基因决定, 涉及越来越多的诱导剂和抑制剂。已鉴定出几种抗钙化分

子, 包括基质Gla蛋白、胎球蛋白A和骨保护素^[3]。在正常生理条件下, 它们充当矿物质形成的抑制剂, 以防止广泛的组织钙化。在患有CKD的患者中, 抗钙分子的失调可能诱发或加重异位钙化。

尽管对血管钙化的发病机制进行了许多研究, 但目前尚无理想的方法来预防或逆转血管钙化。最初, 大多数研究集中在血管钙化发病过程中蛋白质编码基因的调控和功能。但最近的研究确定各种类型的ncRNA也有助于血管钙化^[4]。由于蛋白质编码基因的数量有限, 作为人类疾病的潜在新药靶标, 包括miRNA、lncRNA和circRNA在内的ncRNA引起越来越多的关注。随着基于ncRNA操纵的治疗方法的发展, 推测这些分子的调控可能是未来治疗血管钙化的另一种策略。

2 ncRNA与血管钙化

ncRNA是指不编码蛋白质的RNA, miRNA、lncRNA和circRNA是调节DNA转录和翻译的常见ncRNA分子。各种ncRNA通过与靶标结合而发挥作用, 是基因表达和染色质重塑的关键调控因子。miRNA最早在秀丽隐杆线虫中发现。miRNA的生物发

生需两种RNase III型酶(Drosha和Dicer)的顺序加工处理, 产生的miRNA被加载到Argonaute蛋白(AGO)上。这些miRNA抑制了信使RNA(mRNA)或其他ncRNA, 包括lncRNA和circRNA。大多数lncRNA来源于与蛋白质编码外显子不重叠的位点, 或来自蛋白质编码基因的相反链, 并以顺式或反式方式调节转录。细胞核中的lncRNA通过将转录因子或染色质修饰子募集到转录位点附近(顺式)或远处(反式)的DNA区域来调节基因转录。细胞质中的lncRNA通过与miRNA结合而抑制其活性, 从而抑制miRNA的靶点。在细胞中, 不同的lncRNA可充当: (1)在特定时间和特定组织中表达的信号分子, 调节某些基因的表达; (2)miRNA海绵; (3)前导分子, 指导与RNA结合蛋白结合的RNA到达调控位点, 并调控相关基因的表达; (4)支架分子, 是其他分子组装的中心平台。CircRNA通过宿主基因的反向剪接产生, 并通过吸收miRNA抑制其功能。如上所述, lncRNA和circRNA的调控机制与miRNA密切相关(表1)^[5-18]。

表 1 ncRNA在血管钙化中的功能

名称	表达调控	影响*	可能的靶基因或作用通路	参考文献
miR-302b	上调	抑制	BMP-2/Runx2/Osterix信号通路	[5]
miR-712	上调	促进	靶向钙转运蛋白钠/钙交换成员1, 质膜钙泵同工型1和钠/钾/钙交换成员4	[6]
miR-714				
miR-762				
miR-29b	下调	促进	Wnt/ β -catenin信号激活	[7]
miR-32	上调	促进	靶向PTEN/Akt/Runx2轴	[8]
miR-135a	上调	抑制	Krüppel样因子4/STAT3途径	[9]
miRNA-204	下调	促进	IL-6/STAT3途径	[10]
miR-29b-3p	下调	促进	靶向基质金属蛋白酶-2	[11]
miR-205	上调	抑制	靶向Runx2和Smad1	[12]
miR-34b/c	上调	抑制	SATB2/Runx2途径	[13]
lncRNA TUG1	下调	抑制	作为miR-204-5p海绵调节Runx2的表达	[14]
LRRC75A-AS1	上调	抑制	通过减少成骨细胞相关因子的表达	[15]
lncRNA-ES3	上调	促进	lncRNA-ES3/miR-34c-5p/Bcl-2的修饰因子调控轴	[16]
lncRNA H19	下调	抑制	阻止p53募集到其启动子而使Notch1沉默	[17]
circ-Samd4a	上调	抑制	充当miR-125a-3p和miR-483-5p的海绵来调节CAMSAP2和FLNA	[18]

注: BMP-2: 骨形态发生蛋白; CAMSAP2: 血影相关蛋白家族成员2; FLNA: 细丝蛋白A; *: 对血管钙化的影响。

2.1 miRNA与血管钙化

miRNA是由约22个核苷酸组成的短RNA片段, 通过与靶mRNA的3'UTR结合抑制靶基因的表达, 导致遗传信息沉默。miRNA是细胞增殖、分化和凋亡的重要调控因子。miRNA失调还经常导致细胞功能受损和疾病。有研究发现, 慢性肾功能不全大鼠中miR-302b的

表达降低, 而miR-302b的上调可改善钙磷代谢并阻止异位血管钙化的进展, 从而缓解了慢性肾功能不全的状况^[5]。近年来, 越来越多的证据表明miRNA的表观基因组调控在VSMC钙化中起着不可或缺的作用。比如miR-712、miR-714和miR-762均可诱发血管钙化。这些miRNA直接靶向多个钙运输蛋白质, 包括钠/钙交换成员1、质

膜钙泵同工型1和钠/钾/钙交换成员4, 因此导致细胞内钙水平升高^[6]。

最近的发现表明, miRNA参与了几种控制VSMC骨/软骨表型转换的细胞内途径的调控, 包括Wnt/ β -catenin途径、PI3K信号传导、STAT3途径或TGF- β_1 /Smad信号传导。miR-29b下调和Wnt/ β -catenin信号激活可能是硫酸吡哆酚诱导的CKD钙化的关键机制^[7]。miR-32通过靶向PTEN/Akt/Runx2轴, 是血管钙化的关键调节剂。此外, 在患有冠状动脉钙化的冠心病患者中检测到血浆中的miR-32水平高于非冠状动脉钙化患者, 进一步证实miR-32是关键调节剂和冠状动脉钙化的诊断标记^[8]。荧光素酶试验证实Krüppel样因子4 (KLF4) 是miR-135a的靶蛋白, Western印迹显示过表达的miR-135a显著地降低了KLF4和STAT3的表达, miR-135a是衰老VSMC中潜在的成骨分化抑制因子, 并揭示KLF4/STAT3途径至少部分参与了该机制^[9]。活化的PARP1通过IL-6/STAT3途径抑制miRNA-204的表达, 从而减轻其靶标Runx2的抑制, 导致Runx2蛋白水平升高和血管钙化^[10]。转录因子Runx2和Msx2在骨骼矿化中起关键作用。miR-221和miR-222在促进血管钙化中的协同作用独立于Runx2和Msx2^[19]。基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 是一种明胶酶, 在基质降解和血管重构中具有重要作用。miR-29b-3p通过靶向MMP-2参与病理性血管钙化的进展^[11]。miR-205通过靶向Runx2和Smad1来负调节 β -甘油磷酸诱导的VSMC钙化^[12]。醛固酮通过miR-34b/c/SATB2/Runx2途径诱导VSMC钙化。miR-34b/c可能是VSMC钙化的负调节剂和潜在的治疗靶标^[13]。

有研究表明, miRNA水平与CKD和动脉粥样硬化的经典生物标志物 (如胆固醇、尿素和钙水平) 相关。miR-126、miR-143、miR-145和miR-223可作为与CKD相关的血管钙化和心血管疾病 (CVD) 的潜在生物标记^[20]。miR-125b通过靶向成骨细胞转录因子SP7参与VSMC的成骨转分化。现已发现, miR-125b可作为CVD的诊断标志物, 主要参与动脉粥样硬化、血管钙化和血管壁炎症的发病机制^[21]。患有血管钙化的慢性血液透析患者的血液循环miR29a、miR29b和miR223高于无钙化的血液透析患者。此外, miR29a水平与血管钙化的严重程度显著相关^[22]。

2.2 lncRNA与血管钙化

lncRNA是转录和转录后修饰的重要调控因子, 长度 > 200个核苷酸。充当基因表达调节剂的lncRNA主要通过细胞核中的转录因子或细胞质中的miRNA结合而起作用。除了具有编码蛋白质的潜力外, 还具有许多mRNA的特征。与miRNA相比, lncRNA与血管钙化相关性研究比较少。

lncRNA在许多复杂疾病的进展中起关键作用, 对包括动脉粥样硬化、心肌细胞自噬、炎症反应、心肌细胞凋亡和心脏重构具有重要的调节作用^[23]。lncRNA MALAT1是一种高度丰富且保守的印迹基因, 与CVD有关。研究发现lncRNA MALAT1表达下调可减轻高血压大鼠的血管损伤和重塑, 其机制可能与Notch信号通路激活受抑制有关^[24]。体外试验表明, MALAT1通过抑制miR-204的表达和活性, 从而促进成骨细胞特异性标志物的表达, 成为成骨分化的正调控剂^[25]。新型途径lnc-NTF3-5/miR-93-3p/Runx2可调节上颌窦膜干细胞的成骨分化, 并可能作为上颌后骨再生的治疗靶标^[26]。生物信息学预测方法表明, miR-370-3p可与LINC00707结合, 从而上调其靶基因Wnt2B的表达。LINC00707/miR-370-3p/Wnt2B轴可促进人类骨髓间充质干细胞的成骨细胞分化, 并可用于牙周再生以恢复受损的牙周组织^[27]。HOTAIR抑制大鼠骨髓间充质干细胞的成骨细胞分化。其潜在机制可能与Wnt/ β -catenin途径的介导有关^[28]。另有证据表明lncRNA TUG1作为miR-204-5p海绵积极调节Runx2的表达, 并促进钙化主动脉瓣疾病中的成骨分化^[14]。

有研究通过RNA测序, 选择四个在血管钙化中表达水平降低的lncRNA。在这些候选物中, LRRC75A-AS1的过表达显著地降低了成骨细胞相关因子Runx2、Msx2和骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 的mRNA表达水平。该结果表明, LRRC75A-AS1通过减少成骨细胞相关因子的表达而参与VSMC钙化的调节^[15]。

Bcl-2的修饰因子 (BMF) 是一种具有促凋亡作用的Bcl-2家族成员, 它的表达在高葡萄糖诱导的人主动脉血管平滑肌细胞 (HA-VSMC) 钙化/衰老过程中显著增加, 并且它是miR-34c-5p的潜在靶点。沉默BMF的表达可减弱HA-VSMC的钙化和衰老。lncRNA-ES3作为miR-34c-5p的竞争内源性RNA可增强靶基因BMF的表达。lncRNA-ES3/miR-34c-5p/BMF是高葡萄糖诱导的HA-VSMC钙化/衰老的调控轴^[16], lncRNA H19 (H19) 在钙化主动脉瓣疾病中增加。抑制和过度表达实验表明, H19通过改变Notch1途径诱导了成骨表型。基因启动子分析表明, H19通过阻止p53募集到其启动子而使Notch1沉默。敲除瓣膜间质细胞中的H19可增加Notch1的表达, 并降低Runx2和BMP-2的水平^[17]。

2.3 CircRNA与血管钙化

CircRNA是一类共价闭合ncRNA, 缺少5' 帽和3' 尾巴, 最初被认为是异常剪接的副产物。尽管先前由于circRNA的丰度低和缺乏已知功能而未被广泛研究, 但高通量测序技术和生物信息学的最新进展表明, circRNA在不同物种中广泛表达。根据来源于基因组DNA的位置, circRNA分为外显子circRNA、内含子

circRNA和外显子-内含子circRNA。CircRNA分子富含miRNA结合位点,并在细胞中起miRNA海绵的作用,从而消除miRNA对其靶基因的抑制,提高了靶基因的表达水平。

多个报道提出,在丰度、稳定性和特异性方面,作为疾病生物标记的circRNA优于相应的mRNA和lncRNA。与线性RNA相比,由于circRNA的闭环式结构,circRNA对核酸外切酶R(RNase R)具有抗性。研究表明circCDKN2BAS和circMACF1是CVD诊断和治疗的潜在循环生物标志物^[29]。CircRNA_000203的过量表达可消除miR-26b-5p在心脏成纤维细胞中的抗纤维化作用。CircRNA_000203可能是预防和治疗糖尿病心脏病中心肌纤维化的潜在靶标^[30]。

CircRNA被认为在骨代谢中起重要作用。有研究用转录组测序技术分析在成骨细胞不同分化阶段circRNA的差异表达,确定BMP-2可能通过circ_0019142/circ_0005846靶向的miRNA-mRNA轴诱导成骨分化。此外,通过使用GO和PANTHER途径分析miR-7067-5p的目标mRNA,发现circ_0019142/circ_0005846不仅与发育过程的正向调控的生物学过程密切相关,而且还涉及成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、血小板衍生生长因子和Wnt信号通路,参与细胞的生长和分化^[31]。牙周膜干细胞被认为是牙周和牙槽骨组织再生的候选细胞。来源于小脑变性相关蛋白1反义链的CDR1as,是第一个被报道具有生物学功能的circRNA。据报道CDR1as充当miRNA海绵吸附miR-7,减弱其对靶基因的抑制作用,引起生长分化因子-5的上调及Smad1/5/8和p38 MAPK磷酸化,从而促进牙周膜干细胞的成骨分化^[32]。应用高通量芯片技术,检测激素性股骨头坏死患者骨髓间充质干细胞中circRNA和mRNA表达谱,发现CDR1as可通过吸附miR-7-5p促进Wnt5B的表达,进而调控Wnt/ β -catenin信号通路使骨髓间充质干细胞成骨/成脂分化异常^[33]。

关于circRNA在血管钙化中作用的研究较少。Ryu等在钙化的人主动脉瓣膜中分析了circRNA的表达。总共鉴定出5 476个circRNA,包括1 412个(25.79%)主动脉瓣特异性circRNA。大多数主动脉瓣特异性circRNA均来自其宿主基因的外显子区域并具有丰富的miRNA反应元件。功能分析表明,这些主动脉瓣特异性circRNA可充当转录后调节因子^[34]。无机磷酸盐可诱导大鼠VSMC钙化。根据RNA测序数据,血管钙化诱导后circ-Sp140和circ-Uxsl上调,而circ-Samd4a、circ-Smoc1-1、circ-Smoc1-2和circ-Mettl9下调。除circ-Sp140外,大多数circRNA不受RNase R处理的影响。沉默circ-Samd4a可促进平滑肌细胞钙化。加入miR-125a-3p或miR-483-5p后钙含量增加,但当miRNA与circ-Samd4a一起过表达时,

钙含量显著降低。此外,当钙调蛋白调节的血影相关蛋白家族成员2(CAMSAP2)或细丝蛋白A(FLNA)表达被siRNA抑制时,钙沉积增加。然而,当circ-Samd4a过表达载体与CAMSAP2或FLNA的siRNA一起添加时,钙含量显著降低。这些结果表明,在血管钙化中,circRNA-miRNA-mRNA轴涉及调控机制。Circ-Samd4a可能通过充当miR-125a-3p和miR-483-5p的海绵来调节CAMSAP2和FLNA。由于circ-Samd4a在人类中是保守的,因此可作为解决血管钙化的新型治疗靶标^[18]。上述研究均提示,circRNA作为一类新型的ncRNA,在骨化以及血管钙化等方面具有显著的调控作用。

3 问题与展望

尽管血管钙化进程的研究发现众多,但目前对血管钙化的调控机制研究仍存在很多未知的问题。由于血管钙化通常与CVD相关联,而CVD是世界上主要的死亡原因之一,因此有必要探索一种新的机制以提供有关血管钙化发病机制的新颖见解。随着高通量测序技术和生物信息学的发展,越来越多的证据表明ncRNA与血管钙化密切相关,ncRNA与疾病之间的联系开辟了治疗 and 诊断的新领域。与此同时,lncRNA和circRNA在血管钙化中的功能研究进展尚小,需进一步的研究来推断ncRNA的特定作用以及钙化过程中lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA之间相互作用的确切机制。

本课题组建立了甘油磷酸诱导的VSMC钙化模型,并通过高通量测序的方法筛选差异表达的circRNA。希望此研究能为circRNA调控血管钙化提供更多的理论依据,在不久的将来可利用circRNA从分子层面为血管钙化提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, et al. The key role of phosphate on vascular calcification[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4): 213.
- [2] Leopold JA. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(4): 267-274.
- [3] Palaoian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(8): F891-F900.
- [4] Kim YK, Kook H. Diverse roles of noncoding RNAs in vascular calcification[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(3): 244-251.
- [5] Sun WL, Wang N, Xu Y. Impact of miR-302b on calcium-phosphorus metabolism and vascular calcification of rats with chronic renal failure by regulating BMP-2/Runx2/Osterix signaling pathway[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(3): 164-171.
- [6] Gui T, Zhou G, Sun Y, et al. MicroRNAs that target Ca^{2+} transporters are involved in vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(9): 1250-1259.
- [7] Zhang H, Chen J, Shen Z, et al. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 29-36.
- [8] Liu J, Xiao X, Shen Y, et al. MicroRNA-32 promotes calcification in vascular

- smooth muscle cells: implications as a novel marker for coronary artery calcification[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174138.
- [9] Lin L, He Y, Xi BL, et al. MiR-135a suppresses calcification in senescent VSMCs by regulating KLF4/STAT3 pathway[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14(2): 211-218.
- [10] Wang C, Xu W, An J, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates vascular calcification by upregulating Runx2[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1203.
- [11] Jiang W, Zhang Z, Yang H, et al. The involvement of miR-29b-3p in arterial calcification by targeting matrix metalloproteinase-2[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6713606.
- [12] Qiao W, Chen L, Zhang M. MicroRNA-205 regulates the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(6): 1945-1953.
- [13] Hao J, Zhang L, Cong G, et al. MicroRNA-34b/c inhibits aldosterone-induced vascular smooth muscle cell calcification via a SATB2/Runx2 pathway[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(3): 733-746.
- [14] Yu C, Li L, Xie F, et al. LncRNA TUG1 sponges miR-204-5p to promote osteoblast differentiation through upregulating Runx2 in aortic valve calcification[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 168-179.
- [15] Jeong G, Kwon DH, Shin S, et al. Long noncoding RNAs in vascular smooth muscle cells regulate vascular calcification[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5848.
- [16] Lin X, Zhan JK, Zhong JY, et al. lncRNA-ES3/miR-34c-5p/BMF axis is involved in regulating high-glucose-induced calcification/senescence of VSMCs[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 523-535.
- [17] Hadji F, Boulanger MC, Guay SP, et al. Altered DNA methylation of long noncoding RNA H19 in calcific aortic valve disease promotes mineralization by silencing NOTCH1[J]. *Circulation*, 2016, 134(23): 1848-1862.
- [18] Ryu J, Kwon DH, Choe N, et al. Characterization of circular RNAs in vascular smooth muscle cells with vascular calcification[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 31-41.
- [19] Mackenzie NC, Staines KA, Zhu D, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification[J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(2): 209-216.
- [20] Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. MicroRNAs are associated with uremic toxicity, cardiovascular calcification, and disease[J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 189: 160-168.
- [21] Chao CT, Yeh HY, Yuan TH, et al. MicroRNA-125b in vascular diseases: an updated systematic review of pathogenetic implications and clinical applications[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5884-5894.
- [22] Lee CT, Lee YT, Tain YL, et al. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7): 2929-2939.
- [23] 张雪鹤, 李晓梅. 长链非编码RNA在急性心肌梗死发病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9): 1271-1274.
- [24] Xue YZ, Li ZJ, Liu WT, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 alleviates vascular lesion and vascular remodeling of rats with hypertension[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(14): 5192-5205.
- [25] Xiao X, Zhou T, Guo S, et al. LncRNA MALAT1 sponges miR-204 to promote osteoblast differentiation of human aortic valve interstitial cells through up-regulating Smad4[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 404-412.
- [26] Peng W, Zhu SX, Wang J, et al. Lnc-NTF3-5 promotes osteogenic differentiation of maxillary sinus membrane stem cells via sponging miR-93-3p[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20(2): 110-121.
- [27] Jia B, Wang Z, Sun X, et al. Long noncoding RNA LINC00707 sponges miR-370-3p to promote osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells through upregulating WNT2B[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 67.
- [28] Shen JJ, Zhang CH, Chen ZW, et al. LncRNA HOTAIR inhibited osteogenic differentiation of BMSCs by regulating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7232-7246.
- [29] Li JJH, Wang W, Wang XQ, et al. A novel strategy of identifying circRNA biomarkers in cardiovascular disease by meta-analysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21601-21612.
- [30] Tang CM, Zhang M, Huang L, et al. CircRNA_000203 enhances the expression of fibrosis-associated genes by derepressing targets of miR-26b-5p, Col1a2 and CTGF, in cardiac fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40342.
- [31] Qian DY, Yan GB, Bai B, et al. Differential circRNA expression profiles during the BMP2-induced osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 492-499.
- [32] Li X, Zheng Y, Zheng Y, et al. Circular RNA CDR1as regulates osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells via the miR-7/GDF5/SMAD and p38 MAPK signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 232.
- [33] 陈高扬. 环状RNA CDR1as在激素性股骨头坏死BMSCs成骨/成脂异常转分化中的分子机理及信号通路的研究[D]. 吉林大学, 2019.
- [34] Chen J, Wang J, Jiang Y, et al. Identification of circular RNAs in human aortic valves[J]. *Gene*, 2018, 642: 135-144.

收稿日期: 2020-02-13

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传, 格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负, 编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接本刊录用通知, 则稿件仍在审阅中, 作者如须另投他刊, 请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版和网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中, 如作者有异议, 请投稿时声明, 否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部