

长链非编码 RNA 及相关调控通路与急性心肌梗死的研究进展

马天雪¹ 赵玉娟²

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院研究生培养基地, 哈尔滨 黑龙江 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 黑龙江 150001)

【摘要】急性心肌梗死是指冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应心肌严重而持久的缺血坏死。长链非编码 RNA(lncRNA)是指一类长度超过 200 nt 的非编码 RNA。研究证明多种 lncRNA 及其相关靶调控通路参与急性心肌梗死的发生和发展。现阐述 lncRNA 及相关调控通路研究现状,探讨 lncRNA 及其相关调控通路作为急性心肌梗死诊断的精准生物标志物及治疗、改善预后的潜在靶点的可能性及面临的挑战。

【关键词】急性心肌梗死;长链非编码 RNA;调控通路;诊断治疗靶点

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.007

Long Non-coding RNA and Its Related Regulatory Pathways and Acute Myocardial Infarction

MA Tianxue¹, ZHAO Yujuan²

(1. Postgraduate Training Base of The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Acute myocardial infarction (AMI) refers to the severe and persistent ischemic necrosis of the corresponding myocardium caused by the sharp decrease or interruption of coronary blood supply. Long non-coding RNA (lncRNA) refers to a class of non-coding RNA whose length exceeds 200 nt. It has been proved that a variety of lncRNA and its related target regulatory pathways are involved in the occurrence and development of AMI. The aim of this article is to elucidate the research status of lncRNAs expression and related regulatory pathways in acute myocardial infarction, and to explore the possibility and challenges of using lncRNA and its related regulatory pathways as precise biomarkers for the diagnosis and treatment of AMI and potential targets for improving prognosis.

【Key words】Acute myocardial infarction; Long non-coding RNA; Regulatory pathways; Diagnostic therapeutic targets

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是指心肌耗氧量剧烈增加、冠状动脉痉挛或在冠状动脉粥样硬化狭窄基础上,由于某些诱因致使冠状动脉不稳定斑块破裂、糜烂、继发性血栓形成致冠状动脉血管持续、完全闭塞导致心肌缺血坏死的病理过程。目前 AMI 是全球范围内的主要死因,且趋于年轻化,其多种并发症的发生和预后不良为社会造成严重负担。目前对于 AMI 的诊断主要依靠患者既往病史、临床表现、心电图和相关实验室检查,但其临床表现呈

现多样化,且在 AMI 患者中并非都有心电图的改变,现如今心肌肌钙蛋白 I/心肌肌钙蛋白 T 已广泛应用于临床诊断,但其升高演变受多种因素影响,AMI 仍缺乏精准诊断依据。近年来研究证实非编码 RNA 在 AMI 中发挥重要作用,因而从基因层面寻求 AMI 的特异性诊断标志物及治疗方案是近来的研究热点。

1 长链非编码 RNA 概述

基因组存在大量非编码 RNA,其具有调节基因及

影响蛋白质表达的功能,从而调节各生理和病理过程。近期发现,多种非编码 RNA 参与 AMI 的发生,其中包括长链非编码 RNA (lncRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA) 以及环状 RNA (cyclic-RNA, circRNA)。另外,lncRNA、miRNA 以及 circRNA 之间相互作用形成调控通路作用于 AMI 的各病理过程。lncRNA 起初被认为是转录组中的“噪声”,不具有生物学功能。然而,近来研究表明:lncRNA 在不同的细胞类型、疾病或发育阶段中动态表达,具有表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等作用。起初研究显示 lncRNA 在肿瘤疾病中发挥重要作用,随着研究领

域的不断扩大,目前国内外研究显示 lncRNA 与冠心病、心肌病等多种心血管疾病存在密切联系。由于高通量 RNA 测序技术的迅速发展,证实在 AMI 患者中存在动态表达的 lncRNA,整合多数据库资源中 lncRNA 测序信息经富集分析,明确其生物学功能及调控通路,现已证明多种 lncRNA 及其调控通路在 AMI 细胞凋亡及自噬、炎症调节、新生血管生成、心肌纤维化、心室重塑和缺血再灌注损伤等病理生理过程中发挥重要作用。现针对 lncRNA 及其相关 miRNA 靶调节通路在 AMI 病理过程中的表达情况及生物学功能,探讨其在诊断、治疗及预后中的潜在价值(表 1)。

表 1 AMI 后 lncRNA 表达情况与相关调控通路及其生物学功能

LncRNA	调节方式	调控通路	生物学功能
ANRIL	下调		炎症反应
MIAT	上调	miRNA-150-5p	血管形成与炎症反应
		miRNA-181	细胞增殖与自噬
		miRNA-125	细胞增殖与凋亡
MALAT1	上调	miRNA-320	细胞凋亡
		miRNA-155	炎症反应
		miRNA-125	细胞增殖与凋亡
HOTAIR	下调	miRNA-1	细胞凋亡
		miRNA-330-5p	炎症反应
ZFAS1	早期上调后期下调	miRNA-150	细胞凋亡
UCA1	早期下调后期上调	miRNA-1	细胞凋亡
		miRNA-143	细胞凋亡
		miRNA-26a	细胞增殖
H19	下调	miRNA-139	细胞凋亡
LIPCAR	早期下调后期上调		心室重塑
MDRL	上调	miRNA-139	细胞凋亡
APF	上调	miRNA-188-3p	自噬

2 LncRNA 与 AMI 相关性的研究现状

2.1 细胞周期激酶抑制因子 4b 的反义非编码 RNA

2007 年通过全基因组冠心病关联研究首次发现 9p21 基因多态性与冠心病密切相关基因座,经过多次基因复制表明 9p21-3 位点是迄今为止冠状动脉疾病的最佳复制区域。一项关于印第安人的 Chr9p21 冠状动脉疾病风险位点的遗传分析表明,风险等位基因调节细胞周期激酶抑制因子 4b 反义非编码 RNA (ANRIL) 的表达,ANRIL 在平滑肌细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞等多种与动脉粥样硬化密切相关的细胞中异常表达,从而影响冠心病的发生^[1-3]。一项纳入 12 005 例受试者的荟萃分析显示:在亚洲人群中,

ANRIL 基因多态性 rs4977574 与冠心病高风险相关,尤其是在心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 中^[4]。另一项研究证实 ANRIL 外显子中的两个基因多态性 rs10965215 和 rs10738605 与中国汉族人 MI 风险显著相关^[5]。AMI 后 ANRIL 与白细胞和中性粒细胞计数呈负相关,但与淋巴细胞和单核细胞百分比呈正相关,说明 ANRIL 通过参与 AMI 后炎症反应及构成表观遗传修饰的调节器,进而调节心血管疾病风险^[6-7]。

2.2 LncRNA 心肌梗死相关转录本和转移相关肺癌转录本 1

大规模关联分析表明:位于染色体 22q12.1 上的心肌梗死相关转录本 (MIAT) 的第 5 外显子的基因多

态性 rs2301523 与 MI 的易感性密切相关^[8]。MIAT 在 AMI 的多个病理过程中发挥作用,动物实验表明在小鼠的 MI 模型中,MIAT 参与左心室重塑相关蛋白质编码基因表达,是 MI 后左心室重塑的生物标志物,提示其可以作为 MI 预后的评估手段^[9]。MIAT 在细胞自噬及炎症反应中同样存在重要作用,AMI 发生时 MIAT 与淋巴细胞计数呈正相关,与中性粒细胞计数呈负相关,MIAT 通过 miRNA181b/STAT3 通路促进细胞增殖、抑制细胞自噬,通过调节 miRNA-150-5p 通路,参与血管内皮生长因子的表达,促进血管炎症,在小鼠模型中采用腺病毒介导的敲除 MIAT1 通过抑制核因子 κ B 途径,导致炎症因子表达减少,减少细胞凋亡从而减轻 AMI 所致损伤,以上说明 MIAT 与 AMI 病理发展密切相关^[10-12]。转移相关肺腺癌转录本 1 (MALAT1) 参与多种肿瘤疾病,其在冠状动脉类疾病中亦有报道: MALAT1 通过 MALAT1/miRNA-155/SOCS1 轴的调节可以减轻动脉粥样硬化中持续存在的炎症^[13]; MALAT1 通过作用于 miRNA320 通路调节心肌细胞凋亡^[14]; MALAT1 通过 miRNA-125/JMJD6 轴调节心肌细胞的增殖和迁移潜能,为 MI 诱导的心力衰竭治疗提供了新的靶点^[15]。以上说明 MALAT1 在动脉粥样硬化、细胞凋亡、血管生成等方面参与 AMI 病理过程,为临床诊疗提供依据。

2.3 Hox 反义基因间 RNA

最近的研究表明:Hox 反义基因间 RNA (HOTAIR) 在癌症进展中发挥重要作用,但其在 AMI 中的作用研究仍处于起步阶段。研究观察到与健康对照组相比,AMI 患者血清中的 HOTAIR 表达显著降低,腺病毒载体驱动的基于 miRNA-1 的负调控 HOTAIR 过度表达显著限制了缺氧诱导的心肌细胞凋亡,说明 HOTAIR 是心肌细胞的保护因子。抑制 HOTAIR 可通过 HOTAIR/miRNA-125/MMP-2 轴加重氧化应激诱导的 H9c2 细胞损伤,揭示了氧化应激条件下心肌细胞增殖和凋亡的新机制^[16-17]。血管炎症与动脉粥样硬化斑块形成密切相关,氧化型低密度脂蛋白是动脉粥样硬化进展的关键危险因素,而巨噬细胞在血管炎症中发挥重要作用,复旦大学的一项研究则验证 HOTAIR 通过下调人巨噬细胞中的 miRNA-330-5p 影响氧化应激和炎症过程,从而促进动脉粥样硬化的发展^[18],HOTAIR 在 AMI 患者疾病发展过程中的作用仍需研究进一步证实。

2.4 锌指蛋白反义链 1

锌指蛋白反应链 1 (ZFAS1) 是心脏特异性 lncRNA 之一,作为乳腺癌的潜在标志物首次被提出,随后在肿瘤疾病中的研究被广泛开展。最近,有研究表明其在心血管疾病中同样发挥重要作用。研究发现:与正常人相比,动脉粥样硬化患者斑块中的 lncRNA 生长停滞特异性转录本 5 和 ZFAS1 显著增加,AMI 患者与健康对照组相比 ZFAS1 和小脑变形相关蛋白 1 反义链 (CDRIAS) 有显著的差异表达,AMI 组 ZFAS1 循环水平明显低于非 AMI 组,而 CDRIAS 则相反,在 AMI 小鼠模型中发现同样变化趋势,循环 ZFAS1 和 CDRIAS 的相互变化独立预测 AMI,可被认为是 AMI 新的生物标志物^[19-20]。研究建立了缺氧条件下 AMI 大鼠模型和心肌细胞模型,采用实时定量 PCR 技术检测 MI 组织以及心肌细胞中 ZFAS1 和 miRNA-150 的表达,ZFAS1 的表达在 AMI 大鼠 1~48 h 时显著上调,但在 1 周和 2 周时下调,miRNA-150 则与之相反。敲除 ZFAS1 的过表达通过调节 miRNA-150/反应蛋白通路抗凋亡可保护心肌细胞免受急性心肌梗死。ZFAS1 通过与 SERCA2a 蛋白结合,限制其细胞内水平并抑制其活性,参与 MI 后心脏收缩功能的损害,此研究可为 MI 预后治疗提供新的策略^[21-22]。

2.5 lncRNA 尿路上皮癌相关 1 基因

尿路上皮癌相关 1 基因 (UCA1) 是一种发现于膀胱移行细胞癌的 lncRNA,作为癌胚基因参与调控多种肿瘤的发生和发展过程。研究表明其在胚胎发育过程中在膀胱、子宫和心脏中高表达^[23]。提出 UCA1 可能作为诊断 AMI 的生物标志物,为了验证这一推测,采用 qRT-PCR 检测了 AMI 患者和健康对照血浆中 UCA1 和 miRNA-1 的水平,显示 AMI 患者早期血浆 UCA1 水平降低,AMI 后第 3 天升高,miRNA-1 则与其表达成反比。此发现表明:循环 UCA1 参与 AMI 的发生和发展,可作为 AMI 诊断和预后的生物标志物^[24]。AMI 后 UCA1 通过调节 p27 蛋白的表达和靶向作用于 miRNA-143 而调节细胞凋亡作用,同时 lncRNA UCA1 可作为 miRNA-26a 的内源性海绵,下调 miRNA-26a 的表达水平,调节血管平滑肌细胞的增殖作用^[25-27]。同时,充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 患者血浆 UCA1 明显升高,血浆 UCA1 水平高的 CHF 患者的生存率低于血清 UCA1 水平低的 CHF 患者,UCA1 预测的生存率与脑钠肽有相似的趋势,血浆 UCA1 可能是 CHF 的一个良好诊断指标^[28]。以上说明 UCA1 对于 AMI 患者

的诊断和预后评估具有重要价值。

2.6 LncRNAH19 和线粒体 lncRNA uc022bqs. 1

AMI 由心肌细胞缺血缺氧引起, lncRNAH19 的基因位于胰岛素样生长因子 2 基因附近的 11 号染色体的印迹区域, MI 后 lncRNAH19 表达明显下调, lncRNAH19 通过靶向 miRNA-139 上调 SOX8 和激活 PI3K/Akt/mTOR 通路及促分裂原活化蛋白激酶信号通路, 减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤。研究表明: 给予 MI 小鼠注射 pcDNA-H19 后 lncRNAH19 过表达可缩小梗死面积并改善心功能^[29-30]。相关分析表明: 线粒体 lncRNA uc022bqs. 1 (LIPCAR) 与心肌酶呈正相关, 与心室射血分数呈负相关, 高水平的线粒体 LIPCAR 是 ST 段抬高型 MI 患者主要心血管不良事件的独立预测因子, 对存在 AMI 症状的左室重塑患者进行研究时发现, 在 AMI 早期患者 LIPCAR 水平下调, 但在心力衰竭后期患者中表达上调, 说明 LIPCAR 是心力衰竭患者心脏重构的新的生物标志物, 可预测 AMI 患者预后^[31-32]。

2.7 线粒体动态相关 lncRNA 和 lncRNA 自噬促进因子

实验证实多种 lncRNA 参与 AMI 患者细胞凋亡过程, 线粒体动态相关 lncRNA (MDRL) 在 AMI 模型中表达增加, 其作用机制是通过结合 miRNA-361 使 miRNA-484 生成增加, 而 miRNA-484 结合到 Fis1 的氨基酸编码序列上抑制 Fis1 翻译, 从而抑制心肌细胞中 Fis1 介导的线粒体裂解和凋亡, 减少细胞坏死, 并缩小 MI 面积^[33]。说明 lncRNAs 通过调节心肌细胞凋亡参与 AMI 的发生和发展。AMI 病理过程中存在自噬反应, 自噬反应是通过去除受损的蛋白质和细胞器更新来维持细胞内稳态, 早年被认为是对应激的适应性反应。但近年来研究证明: 其对心脏组织作用取决于诱导程度和损伤持续时间, 过量或缺陷的自噬对细胞有害。Wang 等^[34]揭示一种新的心脏自噬程序调控模型, 即 lncRNA 自噬促进因子可通过靶向调节 miRNA-188-3p 和自噬相关蛋白 7 调节自噬细胞的死亡, 参与缺血再灌注诱导的心肌损伤, 其可作为 MI 和心力衰竭治疗策略的潜在靶点。

3 总结与展望

综上所述, 通过全转录组测序及功能库富集分析, 发现了数种 lncRNA 及相关靶调控通路参与 AMI 的病理过程, 并阐述其在 AMI 发病机制中可能发挥的作用, 由于 lncRNA 具有组织及阶段特异性, 其有望成为临床疾病诊断的金标准, 但仍需进一步研究验证。

假设 lncRNA 在 AMI 中可作为较肌钙蛋白 I/肌钙蛋白 T 更具有特异性和敏感性的特异性诊断工具, 而相关 lncRNA 是否存在特异性表达时间窗? 所以对于 AMI 早期患者分阶段进行全转录组测序是必要的。同时综上所述研究也提出了 lncRNA-miRNA-mRNA 调控通路在 AMI 病理过程和预后中发挥重要作用, 可作为潜在治疗靶点以及预后评估手段, 为临床治疗提供新思路。治疗措施主要是针对保护性 lncRNA 的过表达和有害的 lncRNA 的敲除, 近期研究方向集中于利用小干扰 RNA、反义寡核苷酸和 Gapmer 来抑制过表达的 lncRNA 及 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术敲除特异性 lncRNA。在临床前模型中调节 miRNA 治疗 MI 效果显著, 但在 lncRNA 治疗 MI 鲜有研究^[35-36]。如下一步研究将 lncRNA 作为临床治疗手段, 需解决以下问题: 首先, lncRNA 参与疾病发生的多种病理过程, 需进一步研究了解 lncRNA 在生理和病理过程中的确切作用。其次, lncRNA 在物种间序列保守性差, 因此需寻找合适的临床前模型。第三, 因 lncRNA 是一种 lncRNA, 其对转录翻译过程中存在多种调控反应, 治疗中过表达/敲除某风险 lncRNA 是否存在潜在副作用是下一步探讨的关键。因此应用高通量全转录组测序、大规模实验验证对于 lncRNA 在 AMI 早期的研究是非常必要的手段, 同时为 AMI 患者快速诊断、精准治疗和改善预后带来了巨大可能。

参考文献

- [1] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14, 000 cases of seven common diseases and 3, 000 shared controls [J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 661-678.
- [2] Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(5): 443-453.
- [3] Shanker J, Arvind P, Jambunathan S, et al. Genetic analysis of the 9p21.3 CAD risk locus in Asian Indians [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 960-969.
- [4] Xu B, Fang Z, He S, et al. ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: a meta-analysis of 12, 005 subjects [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12641.
- [5] Cheng J, Cai MY, Chen YN, et al. Variants in ANRIL gene correlated with its expression contribute to myocardial infarction risk [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 12607-12619.
- [6] Vausort M, Wagner DR. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 668-677.
- [7] Rühle F. Long non-coding RNA databases in cardiovascular research [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(4): 191-199.
- [8] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT that confers risk of myocardial infarction [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(12): 1087-1099.

- [9] Zangrando J, Zhang L, Vausort M, et al. Identification of candidate long non-coding RNAs in response to myocardial infarction [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15:460.
- [10] Zhong X, Ma X, Zhang L, et al. MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1078-1085.
- [11] Yan B, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1143-1156.
- [12] Li X, Zhou J. Inhibition of the lncRNA Mirt1 attenuates acute myocardial infarction by suppressing NF- κ B activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 1153-1164.
- [13] Li S, Sun Y, Zhong L, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(11): 1175-1187.
- [14] Hu H, Wu J, Li D, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 attenuates acute myocardial infarction through miR-320-Pten axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:738-746.
- [15] Li L, Wang Q, Yuan Z, et al. lncRNA-MALAT1 promotes CPC proliferation and migration in hypoxia by up-regulation of JMJD6 via sponging miR-125 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(3): 711-718.
- [16] Gao L, Liu Y, Guo S, et al. Circulating long noncoding RNA HOTAIR is an essential mediator of acute myocardial infarction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1497-1508.
- [17] Li L, Zhang M, Chen W, et al. lncRNA-HOTAIR inhibition aggravates oxidative stress-induced H9c2 cells injury through suppression of MMP2 by miR-125 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(10): 996-1006.
- [18] Liu J, Huang GQ. Silence of long intergenic noncoding RNA HOTAIR ameliorates oxidative stress and inflammation response in ox-LDL-treated human macrophages by upregulating miR-330-5p [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5134-5142.
- [19] Chen L, Yao H, Hui JY, et al. Global transcriptomic study of atherosclerosis development in rats [J]. *Gene*, 2016, 592(1): 43-48.
- [20] Zhang Y, Sun L, Xuan L, et al. Reciprocal changes of circulating long non-coding RNAs ZFAS1 and CDR1AS predict acute myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22384.
- [21] Wu T, Wu D, Wu Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA-ZFAS1 protects cardiomyocytes against acute myocardial infarction via anti-apoptosis by regulating miR-150/CRP [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3281-3289.
- [22] Zhang Y, Jiao L, Sun L, et al. lncRNA ZFAS1 as a SERCA2a inhibitor to cause intracellular Ca overload and contractile dysfunction in a mouse model of myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1354-1368.
- [23] Daneshvar K, Pondick JV, Kim BM, et al. DIGIT is a conserved long noncoding RNA that regulates GSC expression to control definitive endoderm differentiation of embryonic stem cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(2): 353-365.
- [24] 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.
- [25] Liu Y, Zhou D, Li G, et al. Long non coding RNA-UCA1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by suppression of p27 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 1986-1998.
- [26] Yu SY, Dong B, Zhou SH. lncRNA UCA1 modulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 247:231.
- [27] Tian S, Yuan Y, Li Z, et al. lncRNA UCA1 sponges miR-26a to regulate the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *Gene*, 2018, 673: 159-166.
- [28] Yu X, Zou T, Zou L, et al. Plasma long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 predicts poor prognosis in chronic heart failure patients [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:2226-2231.
- [29] Gong LC, Xu HM, Guo GL, et al. Long non-coding RNA H19 protects H9c2 cells against hypoxia-induced injury by targeting microRNA-139 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3): 857-869.
- [30] Zhou M, Zou YG, Xue YZ, et al. Long non-coding RNA H19 protects acute myocardial infarction through activating autophagy in mice [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5647-5651.
- [31] Li M, Wang YF, 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.
- [32] Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1569-1575.
- [33] Wang K, Sun T, Li N, et al. MDRL lncRNA regulates the processing of miR-484 primary transcript by targeting miR-361 [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004467-e1004467.
- [34] Wang K, Liu CY, Zhou LY, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6779.
- [35] Ong SB, Katwadi K, Kwek XY, et al. Non-coding RNAs as therapeutic targets for preventing myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3): 247-261.
- [36] Gomes CPC, Spencer H, Ford KL, et al. The function and therapeutic potential of long non-coding RNAs in cardiovascular development and disease [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8:494-507.

收稿日期:2019-05-07