

- [18] Vivero F, Gonzalez-Echavarri C, Ruiz-Estevéz B, et al. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(12):1134-1140.
- [19] Sen D, González-Mayda M, Brasington RD. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis[J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2014, 40(1):27-49.
- [20] 王春彬, 汪汉. 干燥综合征的心血管表现[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(2):233-236.
- [21] 林松柏, 谢洪智. 系统性硬化症心脏受累 61 例临床分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(6):525-527.
- [22] Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(3):216-221.
- [23] Kitaz G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2001, 1(1):18-21.
- [24] Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, et al. Primary Sjögren's syndrome and the risk of acute myocardial infarction: a nationwide study[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2013, 29(2):124-31.
- [25] Foroughi M, Hekmat M, Ghorbani M, et al. Mitral valve surgery in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Sci World J*, 2014, 2014:216291.
- [26] Stulak JM, Suri RM, Matteson EL, et al. Mitral valve repair is durable in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2):510-515.
- [27] Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3):885-892.
- [28] Miyagi N, Arai H. Aortic valve surgery for autoimmune disease[J]. *Kyobu Geka*, 2012, 65(8):644-647.

收稿日期:2019-04-19

长链非编码 RNA 在急性心肌梗死发病中的研究进展

张雪鹤¹ 李晓梅^{1,2}

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院心血管病研究室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】急性心肌梗死是一种高发病率和死亡率的心血管疾病。长链非编码 RNA 是长度 >200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA, 随着近些年的深入研究, 越来越多的证据表明长链非编码 RNA 参与心肌梗死的发生和发展。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。现就长链非编码 RNA 对急性心肌梗死发病影响的研究进展做一综述。

【关键词】急性心肌梗死; 长链非编码 RNA; 心脏重构

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.022

Long Non-coding RNA and Acute Myocardial Infarction

ZHANG Xuehe¹, LI Xiaomei^{1,2}

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Xinjiang Laboratory of Cardiovascular Disease Research, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is a cardiovascular disease with high morbidity and mortality. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNAs that are greater than 200 nucleotides in length and do not encode proteins. In recent years, there is increasing evidence that long non-coding RNAs are involved in the development of myocardial infarction. It has important regulatory effects on atherosclerosis, autophagy of cardiomyocytes, inflammatory response, cardiomyocyte apoptosis, and myocardial remodeling. This article reviews lncRNA on the pathogenesis of acute myocardial infarction.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Long non-coding RNA; Heart remodeling

基金项目: 国家自然科学基金(81660058); 自治区创新条件(人才、基地)建设专项(科技创新基地建设计划——重点实验室建设)(2018D03029)
通讯作者: 李晓梅, E-mail: lixm505@163.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由动脉粥样硬化导致的冠状动脉斑块破裂及急性阻塞引起的。作为高死亡率、高发频率的心血管疾病,严重威胁着人类健康和生活质量^[1-2],早期正确的诊断对于控制 AMI 的发展和进行适当的治疗至关重要^[3-4]。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 已被证明与各种人类疾病有关,尤其是在肿瘤进展中发挥关键作用^[5]。近几年,越来越多的研究结果提示 lncRNAs 与 AMI 发生发展进程紧密联系,现就 lncRNAs 影响 AMI 发病过程的相关研究进展进行综述。

1 lncRNA 的特征及功能

lncRNA 属于非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 家族,长度 > 200 个核苷酸的转录本,缺乏开放阅读框^[6-7],无编码蛋白功能。大多数 lncRNAs 是具有 poly-A 尾巴和 5' 帽子的 RNA 聚合酶 II 转录物,由 SWI/SNF 复合体的转录激活因子控制,可定位于细胞核或细胞质内,表现出比 mRNA 更低的表达水平^[8]。随后的研究揭示了 lncRNA 涉及多种生物过程的调节,包括染色质剂量补偿、表观遗传调控、转录、剪接、翻译、细胞周期控制及细胞质和核运输等^[9]。

2 lncRNA 与 AMI 发生发展的关系

AMI 的常见原因是动脉粥样硬化引起的冠状动脉腔内急性阻塞和斑块破裂。心肌细胞凋亡坏死以及随后的过度炎症反应是心肌细胞损伤的主要原因。最终,心肌纤维化引起心脏重构程度决定了心脏功能和预后。因此,抑制心肌细胞凋亡,调节不当的炎症反应,改善心脏重构是挽救患者生命以及改善疾病预后的关键。lncRNA 参与 AMI 疾病发展的多个过程,现从以下几个方面进行讨论。

2.1 lncRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是 AMI 的基础,多发生在已存在动脉粥样硬化病变的部位,易损斑块破裂导致血栓形成,造成急性血管堵塞,最终导致 AMI 发生^[10]。Hu 等^[11]通过微阵列分析巨噬细胞和泡沫细胞的表达谱,在泡沫细胞中发现两种 lncRNAs: lncRNA-RP5-833A20.1 和 lncRNA-DYNLRB2-2,在巨噬细胞激活为泡沫细胞的过程中被极大地诱导,能在不同途径中调节细胞胆固醇代谢和炎症反应。lncRNA-DYNLRB2-2 在高脂血症应激下降低炎症细胞因子,例如肿瘤坏死因子、白介素-1 β 、白介素-6,并促进巨噬细胞中的胆固醇流出; lncRNA-RP5-833A20.1 通过诱导 miR-3825p 表达下调核因子 IA 的表达,导致巨噬细胞源性泡沫细胞的形成^[12]。同时,肝脏中富含的 lncRNA 肝脏特异性甘油三酯调节剂也参与调节小鼠的系统性

脂质代谢^[13]。由此表明, lncRNAs 主要通过调控炎症、细胞胆固醇流出和脂蛋白代谢影响动脉粥样硬化,在 AMI 发病过程中发挥作用。

2.2 lncRNA 与心肌细胞凋亡

细胞凋亡是一种高度调控的过程,主要发生在缺血区域,通过质膜中的死亡受体激活。心肌细胞缺血缺氧造成的心肌细胞凋亡是心肌梗死后心功能不全,心力衰竭的关键作用因素。MiR-1 能通过影响宿主保护性蛋白质 B 细胞淋巴瘤 2 和热休克蛋白的表达加剧心肌细胞凋亡^[14]。目前研究发现了 lncRNA 尿路上皮癌胚抗原 1 和 miR-1 的结合位点,尿路上皮癌胚抗原 1 通过抑制 miR-1 的表达^[15],保护心肌细胞免受过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的细胞凋亡。线粒体中的线粒体内膜蛋白 (PHB2) 对抑制线粒体裂变和细胞凋亡起到重要作用,缺血缺氧条件下,PHB2 的敲除导致线粒体分裂及梗死面积的增加。心脏凋亡相关 lncRNA,可以充当 miR-539 的内源性海绵通过 miR-539/PHB2 途径调控 PHB2 的表达^[16],从而抑制缺氧诱导的心肌细胞中的线粒体分裂和凋亡。lncRNA 肌球蛋白重链相关 RNA 转录物 (MHRT) 是一种最新发现的心脏保护性 lncRNA^[17]。AMI 患者血液中 lncRNA 的 MHRT 在 AMI 早期阶段显著升高。新生大鼠心肌细胞中的 MHRT 敲除后,H₂O₂ 处理诱导的凋亡细胞百分比显著增加。表明 MHRT 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞凋亡具有保护作用。MHRT 不仅是缺血心肌细胞的生物标志物,而且是心肌细胞的保护性 lncRNA。综上所述, lncRNA 可作为 AMI 的生物标志物在细胞凋亡中起重要作用。

2.3 lncRNA 与心肌细胞自噬

通常情况下,自噬在心肌细胞缺血再灌注损伤中起保护作用^[18]。心肌细胞中的自噬也被认为是对压力的适应性反应。但异常的自噬会引起自噬产物大量积累,同时影响重要蛋白质和细胞器的降解而对细胞造成损害^[19]。目前的研究表明,自噬对心脏组织的影响取决于损伤的程度和持续时间。众所周知,氧化应激和自噬激活是心肌细胞死亡和心脏功能障碍的主要组成部分。心肌梗死中的缺血再灌注损伤导致的氧化应激会进一步增强心肌细胞自噬,促进心肌细胞凋亡。

ATG7 是一种重要的自噬促进基因,参与缺血再灌注诱导的心肌损伤,miR-188-3p 通过靶向调节 ATG7 抑制心肌梗死。lncRNA 自噬促进因子能够与 miR-188-3p 结合,竞争性调节作为 miR-188-3p 下游靶标的 ATG7,在 AMI 期间发挥重要作用^[20]。Liu 等^[21]的研究表明,心肌缺血再灌注损伤导致小鼠心肌素的

表达水平显著增加, LncRNA 心脏自噬抑制因子可以直接结合 p53 蛋白, 阻断其与心肌素的启动子区域的结合, 减弱心肌素启动子活性的增加。心肌素的抑制进一步减弱自噬性细胞死亡和缺血性损伤引起的心肌梗死面积增加。故心脏自噬抑制因子是通过靶向 p53-心肌素依赖性自噬途径来减弱心肌梗死。由此可见, LncRNA 在心肌细胞自噬中扮演重要角色。

2.4 LncRNA 与炎症反应

AMI 缺血后心肌细胞死亡, 随后诱发炎症级联反应。适当的炎症反应有助于清除细胞碎片, 并在 AMI 后触发修复机制, 而过度的炎症导致不利的左心室重塑和心力衰竭是加重心肌细胞损伤和凋亡的关键因素^[22]。炎症信号促进白细胞和内皮细胞之间的相互黏附作用, 导致中性粒细胞和单核细胞的外渗。缺血期间的缺氧会损害血管内皮细胞的完整性及其屏障功能, 从而增加血管通透性, 促进炎症细胞浸润^[23]。中性粒细胞和淋巴细胞比值升高的 ST 段抬高型心肌梗死患者, 主要不良心血管事件的发生率显著增加^[24]。大量研究表明, 炎症系统的过度激活与心肌梗死面积扩大、射血分数降低及不良预后密切相关^[25]。

LncRNA MIAT 位于 22q12.1, 长度为 30 051 bp。通过使用 52608 单体型单核苷酸多态性标记的大规模病例-对照关联研究, Ishii 等^[26]确定了心肌梗死的易感基因位点。结果, 在这个基因座内, 他们分离出一个新的基因的完整 cDNA, 命名为 MIAT。通过定量 PCR 技术, Vausort 等发现与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者相比, ST 段抬高型心肌梗死患者外周血细胞 MIAT 水平较低。MIAT 与淋巴细胞的百分比呈正相关, 与中性粒细胞呈负相关, 参与调节炎症反应。LncRNA 在炎症反应中的重要作用, 为人们调节不当的炎症反应改善 AMI 患者预后提供了可能。

2.5 LncRNA 与心肌梗死后心脏重构

心肌纤维化是心肌梗死后心脏重塑的主要病理改变。在 AMI 后, 血流动力学超负荷的心脏中大量心肌细胞死亡, 引发炎症反应。最终导致成纤维细胞活化, 产生过量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白^[27]。一方面, 瘢痕中 ECM 的产生和维持对于防止梗死区扩张是必要的。另一方面, 远离梗死区域的 ECM 沉积可导致过量的胶原产生, 纤维组织代替死亡的心肌细胞, 最终损害心脏功能并导致心脏的间质纤维化和重塑。心肌纤维化破坏心脏收缩和舒张期心肌兴奋-收缩耦联的协调, 并可能导致收缩和舒张功能的严重损害^[28-29]。心脏重构最初起始于代偿性左心室肥厚, 通过广泛的坏死、细胞凋亡或自噬产生心肌细胞损伤, 最终演变成不良的重塑, 引发向心力衰竭

的改变^[30]。

LncRNA 影响心脏纤维化的相关研究表明, NONMMUT022554 是最显著上调的 LncRNA, 并且与参与 ECM-受体相互作用的 6 个上调基因正相关^[31]。在心肌梗死小鼠模型中, MIAT 表达明显上调, 伴随着一些纤维化相关调节因子的失调, 最显著的是, 通过抑制胶原产生和心脏成纤维细胞增殖改善心脏功能和抑制纤维化。MIAT 还可通过其作为 ceRNA 的海绵样作用吸收 miR-24, 调节转化生长因子信号通路, 在诱导心肌纤维化中起重要作用^[32]。另一方面, 心脏成纤维细胞活化是心脏纤维化中的关键细胞事件。LncRNA H19 在活化的心脏成纤维细胞和纤维化组织中上调, 负向调节心脏成纤维细胞和纤维化组织中的 DUSP5 基因表达, 从而促进心脏成纤维细胞增殖和纤维化^[33]。

Kumarswamy 等^[34]通过全基因组筛查, 鉴别心肌梗死后严重左室重塑的患者血浆中存在差异表达的 LncRNA。发生左室重塑的患者中线粒体 LncRNA 水平显著上调, 结合临床资料发现其与较高的心血管死亡风险相关, 故线粒体 LncRNA 可作为心肌梗死后左室重塑的生物标志物。迄今为止, 已知几种药物在心脏重构中发挥有益作用, 减缓心力衰竭的进展。通过对 LncRNA 影响心脏重构的进一步研究, 可能发掘新的治疗策略。

3 结语与展望

综上所述, AMI 是心血管系统的急症, 会引起心室重塑并最终导致心力衰竭的发生, 严重危害人类的身体健康。是导致死亡的常见原因。为了减少心肌梗死的死亡率, 基于快速、敏感、特异的诊断采取合适的诊疗策略是必要的。LncRNA 在 AMI 的多个生理病理过程中发挥着重要的作用, 鉴于在影响动脉粥样硬化、抑制心肌细胞凋亡、调节炎症反应、促进 AMI 后血管生成以及心脏重构方面起着举足轻重的作用, LncRNA 可作为 AMI 潜在治疗靶点以及预后评估手段, 为临床治疗提供新思路。LncRNAs 是一组非常庞大的转录群, 从数量、功能调节、组织特异性上要比其他 ncRNA 及编码基因复杂得多。LncRNA 自身的复杂性使其的研究进展缓慢。近年来, LncRNA 的生物学作用研究虽然有重大突破, 在心血管疾病中的作用经众多动物实验证实, 甚至一些研究成果已在临床领域得到成功转化, 但在 LncRNA 的功能认知与研究上尚处在起步阶段, 随着深入对其机制的研究, 有利于更好地发现疾病的致病机理, 为探寻心肌梗死预警分子提供更直接的依据, 有利于对心血管疾病进行更好, 更高效地防治, 同时也为 AMI 的防治提供新的靶

标,为开发更加安全有效的治疗药物提供参考。

参 考 文 献

- [1] Maracy MR, Isfahani MT, Kelishadi R, et al. Burden of ischemic heart diseases in Iran, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease study 2010 [J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(11):1077-1083.
- [2] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(3):206-210.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):710-725.
- [4] Jenab Y, Pourjafari M, Darabi F, et al. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiol*, 2014, 63(2):140-144.
- [5] Isin M, Dalay N. LncRNAs and neoplasia[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 280-288.
- [6] Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity [J]. *EMBO J*, 2001, 2(11):986-991.
- [7] Lee C, Kikyo N. Strategies to identify long noncoding RNAs involved in gene regulation[J]. *Cell Biosci*, 2012, 2(1):37-37.
- [8] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81(1):145-166.
- [9] Lee BT, Bartolomei MS. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6):1308-1323.
- [10] 徐宝华, 赵慧颖. 动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(5):498-501.
- [11] 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.
- [12] Hu YW, Yang JY, Ma X, et al. A lincRNA-DYNLRB2-2/GPR119/GLP-1R/ABCA1-dependent signal transduction pathway is essential for the regulation of cholesterol homeostasis[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(4):681-697.
- [13] Li P, Ruan X, 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.
- [14] Yehua T, Jiaoyang Z, Yan S, et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2[J]. *Int Heart J*, 2009, 50(3):377-387.
- [15] 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(1):1-7.
- [16] Wang K, Long B, Zhou LY, et al. CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(5):3596-3596.
- [17] Zhang J, Gao C, Meng M, et al. Long noncoding RNA MHRT protects cardiomyocytes against H₂O₂-induced apoptosis[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2016, 24(1):19-24.
- [18] Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: joys and frustrations of autophagy[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:45-59.
- [19] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2012, 125(9):3170-3181.
- [20] 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: 6779-6779.
- [21] Liu CY, Zhang YH, Li RB, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardin transcription [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):29-29.
- [22] Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186:73-87.
- [23] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11):1391-1401.
- [24] Han YC, Yang TH, Kim DI, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(2):93-93.
- [25] 宋欢, 李佳. 中性粒细胞和淋巴细胞比值与急性心肌梗死相关性研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):257-259.
- [26] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MI-AT, that confers risk of myocardial infarction[J]. *J Human Genetics*, 2006, 51(12):1087-1099.
- [27] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):159-173.
- [28] Prabhu SD. Post-infarction ventricular remodeling: an array of molecular events [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(4):547-550.
- [29] Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy[J]. *Circulation*, 2000, 101(25):2981-2988.
- [30] Harvey PA, Leinwand LA. The cell biology of disease: cellular mechanisms of cardiomyopathy[J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(3):355-365.
- [31] Qu X, Song X, Yuan W, et al. Expression signature of lncRNAs and their potential roles in cardiac fibrosis of post-infarct mice [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3): pii: e00337.
- [32] Qu X, Du Y, Shu Y, et al. MIAT is a pro-fibrotic long non-coding RNA governing cardiac fibrosis in post-infarct myocardium [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42657.
- [33] Tao H, Cao W, Yang JJ, et al. Long noncoding RNA H19 controls DUSP5/ERK1/2 axis in cardiac fibroblast proliferation and fibrosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(5):381-389.
- [34] 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.

收稿日期:2019-05-28