

长链非编码 RNA ANRIL 与心血管疾病的研究进展

邹先明 赵然尊

(遵义医科大学附属医院心血管内科, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 目前,长链非编码 RNA 倍受关注,而长链非编码 RNA ANRIL 是众多长链非编码 RNA 中的一员,近年来,越来越多的研究表明,长链非编码 RNA ANRIL 与心血管疾病息息相关。现就长链非编码 RNA ANRIL 在心血管疾病中的相关研究展开综述。

【关键词】 长链非编码 RNA;ANRIL;心血管疾病;心肌梗死;动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.017

Long Noncoding RNA ANRIL and Cardiovascular Disease

ZOU Xianming, ZHAO Ranzun

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

【Abstract】 Long noncoding RNA (LncRNA) has attracted much attention, and LncRNA ANRIL is one of many LncRNA. In recent years, more and more studies have shown that LncRNA ANRIL is closely related to cardiovascular disease. Therefore, this paper reviews the related research of LncRNA ANRIL in cardiovascular disease.

【Key words】 LncRNA; ANRIL; Cardiovascular disease; Myocardial infarction; Atherosclerosis

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是世界范围内人们发病和死亡的主要原因。CVD 的主要危险因素包括吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病和肥胖等非遗传因素以及遗传易感性因素^[1]。全基因组关联性研究分析发现, CVD 与基因异常表达存在密切关系, 但其机制仍不甚清楚。随着对基因组的深入研究, 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 定义为长度 >200 bp 的转录本, 从表观遗传、转录及转录后翻译等多个层面参与基因表达调控, 研究发现其与多种疾病如冠心病 (coronary heart disease, CHD)、2 型糖尿病和神经系统疾病等疾病有关。因而 LncRNA 成为目前研究的重点和热点, 而 INK4 位点反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 是众多 LncRNA 中的一员, 其与 CVD 存在显著相关性^[2]。近年来, 越来越多的研究表明, ANRIL 与心血管疾病息息相关, 所以, 本文就 ANRIL 在心血管疾病中的相关研究展开综述。

1 ANRIL 概述

ANRIL 是众多 LncRNA 中的一员, 位于 INK4 位点, 是一个反义非编码 RNA, 有 19 个外显子, 在染色体 9p21 区域上横跨 126.3 kb 的区域。ANRIL 首次发现是在黑色素瘤中, 它由 RNA 多聚酶 II 转录。ANRIL

基因是 Pasmant 等对黑色素瘤-星形细胞瘤综合征家族缺失片段进行克隆时发现的一个长链非编码基因, 定位于染色体 9p21.3^[3]。染色体 9p21 区域包含至少 5 个基因, 这些基因在一定程度上紧密聚集和重叠, 这些包括 3.8 kb 长的 ANRIL 非编码 RNA, 以及肿瘤抑制因子周期蛋白依赖性激酶抑制剂 CDKN2A/p16INK4A、CDKN2A/p14ARF、CDKN2B/p15INK4B 和甲基硫腺苷磷酸化酶 (MTAP)。ANRIL 反义重叠 p15 基因体全长, 与 CDKN2A 共享一个双向启动子。因此, 它也被称为 CDKN2B 反义 RNA (CDKN2B-AS1)^[4]。p16INK4A 和 p15INK4B 是细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 抑制剂, 通过 CDK4/6 抑制视网膜细胞瘤的磷酸化。p14ARF 蛋白是 CDKN2A 的一个剪接变体, 它与 CDKN2A 的另一个主要剪接变体 p16INK4A 无氨基酸同源性, 调节 p53 的活性。ANRIL 以 p15/CDKN2B-p16/CDKN2A-p14/ARF 基因簇的反义方向转录成 3834 bp 的 mRNA^[3]。ANRIL 的第一个内含子与 p15/CDKN2B 的两个外显子重叠。此外, ANRIL 基因第一个外显子的 5' 末端被定位到 p14/ARF 基因转录起始位点上游 300 bp 处, 这两个基因的表达相互协调^[3], ANRIL 位点已被证明

可以通过不同的机制调节附近基因的表达,包括基因沉默、RNA 干扰、染色质重构或 DNA 甲基化^[3]。发现 ANRIL 的表达与年龄、糖尿病等其他心血管疾病危险因素相关外^[5],还与颅内动脉瘤^[6]、癌症^[7]、2 型糖尿病^[8]、牙周炎^[9]、阿尔茨海默病^[10]、子宫内膜异位症^[11]和青光眼^[12]等其他疾病相关。

2 ANRIL 基因进化及亚型

通过对 27 种生物基因组比较分析,研究了人类 ANRIL 基因的进化发展。最初该基因仅包含少数外显子,ANRIL 经过特异性进化,在哺乳动物中增加了外显子,但在啮齿类动物中失去了外显子。早期的 ANRIL 变异可能没有转录或没有功能^[3]。功能性 RNA 的一个标志是内含子/外显子边界的剪接信号。随着 ANRIL 获得外显子,外显子序列在物种间变得更加保守,且增加了剪接信号的数量并获得功能。现在许多研究发现了线性和环状 ANRIL 亚型^[13-14]。环状 RNA 是由下游剪接供体位点与上游剪接受体位点结合形成的后剪接,至少有 14% 的人类转录基因起源于此。环状 RNA 具有与线性 RNA 不同的特性,可以增强稳定性和延长寿命^[14]。在不同的人类细胞类型中,大多数环状 ANRIL 都含有外显子 5、6 和 7^[15],ANRIL 外显子 1、2、3、8、9、11 和 12 很少出现在环状 RNA 产物中^[3]。

3 ANRIL 的作用机制

3.1 启动子甲基化调控 ANRIL

流行病学和实验研究表明 ANRIL 启动子区域甲基化调控 ANRIL 基因表达具有重要意义。ANRIL 和 p14ARF 的第一个外显子在头对头反义方向上仅相隔 300 bp,它们之间的基因间区是一个双向启动子,在对编码 ChromHMM 数据的分析发现该区域在多种细胞类型中都富集了启动子和增强子活性,表明这是调控区域^[3]。该区域与 CCCTC-结合因子(CCCTC binding factor, CTCF)结合,通常认为 CTCF 是一种转录抑制因子,将启动子与增强子活性隔离开来。CTCF 在 ANRIL 启动子上的结合与活性染色质标记组蛋白 H3K4 三甲基化有关^[16]。CTCF 结合、ANRIL 和 p14ARF 表达被局部 CpG 岛甲基化抑制,而被去甲基化增加。CTCF 的下调阻止 ANRIL 和 p14ARF 的去甲基化诱导表达,证实 CTCF 是 ANRIL 启动子活性甲基化敏感阳性调节剂^[16]。更多证据支持 CpG 位点对 ANRIL 启动子活性、基因位点表达和转录因子结合的功能重要性。CpG 位点的突变同时影响 ANRIL 和 p14ARF 启动子活性^[17-18]。脐带组织中几个 CpG 差异甲基化区域在 ANRIL 的甲基化状态与线形 ANRIL 的丰度呈正相关,与 p14ARF 和 p16INK4a 的表达呈负相关^[17]。CpG 甲基化还影响 ANRIL 启动子上结合的其

他转录因子调节下游基因表达,如干扰素 γ 、SMAD3/4 和 ERa^[17-18]。p16INK4a 转录起始位点周围 CpG 岛的甲基化状态也被证明可以协调 ANRIL 和 p16INK4a 在人细胞中的转录^[19]。

3.2 转录因子调控 ANRIL

ANRIL 的表达受基因毒性应激、肿瘤发生、衰老和炎症等细胞过程的影响。ANRIL 和 p14ARF 基因上游双向启动子区域的活性均受到关键细胞周期调控因子 E2F1 的影响,针对 DNA 损伤的基因毒性应激, E2F1 以 ATM 依赖的方式转录激活 ANRIL,认为 ANRIL 是在 DNA 修复完成后通过抑制基因座 INK 家族抑制剂促进细胞生长,使其能够重新进入细胞循环^[20]。在肺癌中,c-MYC 与 ANRIL 启动子中的 E-box 结合诱导 ANRIL 表达^[21]。在鼻咽癌中,转录因子 SOX2 直接与 ANRIL 启动子结合激活 ANRIL 及其下游效应因子 β -catenin 的转录^[22]。在肝癌中,SP1 结合 ANRIL 启动子正向调控 ANRIL 转录^[23]。人类胃癌抑癌基因 TET2 与 ANRIL 启动子区域结合,调控 ANRIL 及 p16INK4a、p15INK4b、p14ARF 的表达^[24]。ANRIL 的转录调控不仅涉及细胞 DNA 损伤和肿瘤发生,还涉及细胞衰老、炎症等不同的过程。在细胞衰老过程中,发现致癌的 Ras 基因可降低 ANRIL 的表达^[14,25]。在炎症反应中,与冠心病相关 ANRIL 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)rs10757278 位于已知的下游增强子区域,通过阻断 STAT1 结合位点,调节 γ 干扰素(IFN- γ)诱导的 ANRIL 表达^[26]。

3.3 ANRIL 通过染色质转录调控基因表达

已有研究表明,ANRIL 通过招募染色质修饰的多梳抑制复合物(polycomb repressive complex, PRC)到 Chr9p21 区域,从而影响基因在 cis 中的表达,有两种主要的 PRC,即 PRC1 和 PRC2^[27]。PRC1 募集导致组蛋白 H2A 在赖氨酸 119 上泛素化,这对维持转录抑制非常重要^[28]。相反,PRC2 似乎参与了组蛋白 3 赖氨酸 27 残基(H3K27)三甲基化的染色质抑制状态的建立^[28]。Yap 等研究表明,ANRIL 与多梳组蛋白 CBX7 结合,共同抑制 p16INK4a 的表达,CBX7 是 PRC1 复合物的一部分^[27]。ANRIL RNA 表达下调与 p16INK4a 表达增加、H3K27me3 甲基化降低、CBX7 与 p16INK4a 位点结合有关,而 p15INK4b 表达不变^[27]。Kotake 等发现 ANRIL 与 PRC2 复合物的多梳组蛋白 SUZ12 结合,短发夹 RNA 介导的 ANRIL 敲低导致 p15INK4b 表达增加,而 p16INK4a 或 p14ARF 表达未受影响,表明 ANRIL 可能通过调控 cis 中的邻近基因发挥作用。然而,两项研究都表明,ANRIL 的下调显著降低了细胞增殖,这是一种众所周知的影响动脉粥样硬化的

机制^[27]。

4 ANRIL 与心血管疾病

4.1 ANRIL 与动脉粥样硬化

冠状动脉疾病是动脉粥样硬化的临床并发症,是世界范围内发病和死亡的重要原因^[29]。尽管有预防治疗,主要是通过控制血脂稳态,动脉粥样硬化仍然是一个非常具有挑战性的疾病^[30]。有研究表明,ANRIL 剪接变异通过调节细胞增殖、凋亡、衰老、细胞外基质重构和炎症反应,对调节组织重构具有重要影响^[31],ANRIL 调控葡萄糖或脂肪酸代谢相关基因的表达以及炎症,支持 ANRIL 在动脉粥样硬化发病机制中的调节作用^[3]。在所有与冠状动脉疾病和心肌梗死相关的位点中,9p21 区域被证明具有最强的相关性,这促使人们试图确定这种关系背后的分子机制。不同的研究小组评估了 CDKN2A/2B/ANRIL 在 9p21 上的表达及其与风险 SNP 的关系。Broadbent 等^[32]采用 QRT-PCR 方法检测 ANRIL 转录本 (DQ485453) 在原发性冠状动脉平滑肌、巨噬细胞、颈动脉内膜切除术和腹主动脉瘤组织样本中的表达。Folkersen 等在淋巴母细胞样细胞、颈动脉、中动脉和乳腺动脉斑块组织中发现 8 个新的 ANRIL 转录本,这些研究证实,ANRIL 与 9p21 上的风险 SNP 和动脉粥样硬化严重程度相关。有研究表明 CDKN2B 在动脉粥样硬化过程中调节炎症细胞因子的产生和清除平滑肌细胞来源的凋亡小体^[33]。研究发现将缺乏小鼠 CDKN2A 的骨髓移植到易于发生动脉粥样硬化的 *Ldlr*^{-/-} 小鼠模型中,与对照组相比,CDKN2A 缺乏的受体表现为动脉粥样硬化加速、促炎单核细胞增多和单核细胞/巨噬细胞增殖增加^[34],综上所述,基因 CDKN2A、CDKN2B 和 ANRIL 在动脉粥样硬化组织中表达,且与转录相关。

Holdt 等^[15]研究表明,环状 ANRIL 可能通过调控 rRNA 成熟而具有动脉粥样硬化保护作用,在血管平滑肌细胞和巨噬细胞中,pescadillo 同源物 1 (PES1) 与环状 ANRIL 结合,从而减弱核酸外切酶介导的 RNA 前体的加工及核糖体生物合成。由此产生的核仁应激诱导 p53 活化,p53 激活细胞凋亡,抑制增殖,从而阻止动脉粥样硬化病变部位血管平滑肌细胞和泡沫细胞的积聚。相反,一项研究得出了相反的结论,即环状 ANRIL 可能是促动脉粥样硬化的^[35],该研究采用环反义 ANRIL 对大鼠冠状动脉粥样硬化模型进行体内血管内皮细胞炎症反应的研究,环状反义 ANRIL 降低血管内皮细胞环状 ANRIL 水平,同时降低几种促动脉粥样硬化标志物(血清胆固醇、甘油三酯、LDL、IL-1、IL-6、MMP-9、CRP、cANRIL、Bax 和 caspase-

3) 水平和内皮细胞凋亡率,升高 HDL 水平和 bcl-2 表达,诱导环状 ANRIL 表达可通过增加血管内皮细胞的促炎特性、提高血脂和促炎细胞因子水平来促进动脉粥样硬化,这些结果与该动物模型中抑制环状 ANRIL 表达具有抗炎作用,减少血管内皮细胞凋亡,进而预防动脉粥样硬化的假设一致。

4.2 ANRIL 与心肌梗死

心肌梗死是冠心病中病死率最高的疾病,每年新发心肌梗死患者为 250 万^[36]。越来越多的研究表明,候选基因的遗传多态性与心肌梗死的风险有关^[37]。Li 等^[38]在对照组和心肌梗死患者实验组中研究发现 ANRIL rs9632884 和 MALAT1 rs3200401 SNP 与血脂水平都显著相关,几个与性别和年龄相互作用的 SNP 可以改变总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和肌酐水平,从而改变心肌梗死的风险。Cheng 等^[39]研究发现 ANRIL 外显子中的两个 SNP rs10965215 和 rs10738605 与心肌梗死风险显著相关,进一步研究发现 ANRIL 转录本 EU741058.1 rs10965215 和 rs10738605 危险基因型表达水平低于保护性基因型。数据表明 ANRIL 外显子 rs10965215 和 rs10738605 变异对中国汉族人群心肌梗死风险有一定的影响,这可能与其转录本 EU741058.1 的表达有关。Haslacher 等^[40]采用 5-核酸酶分析方法对 988 例患者进行基因分型,评估不同等位基因携带者的相对危险率,研究发现在携带 G 等位基因的患者中,观察初期 6 个月的代谢参数(血清低密度脂蛋白和总胆固醇)显著降低,纯合子 C 等位基因携带者发生心肌梗死的风险较高。Vausort 等^[41]纳入 414 例急性心肌梗死患者,在经皮冠状动脉介入再灌注时采集血样,采用定量聚合酶链反应测量外周血 ANRIL,研究发现 ANRIL 水平低于心肌梗死患者,与非 ST 段抬高型心肌梗死患者相比,ST 段抬高型心肌梗死患者 ANRIL 水平较低,ANRIL 是左心室功能障碍的重要单变量预测因子,随访 4 个月时,其射血分数为 40%,心肌梗死后血液中 LncRNA 的水平受到调节,可能有助于预测预后。

4.3 ANRIL 与心力衰竭

心力衰竭是由各类心脏病导致心功能不全的临床综合征,由于人口老龄化以及高血压等疾病的流行,是目前最重要的心血管疾病^[42]。对其早期正确诊断和状态评价有助于采用合理治疗并可降低患者的死亡率^[43]。LncRNA 是一种调节多种生理和病理功能的非蛋白编码转录本,在心力衰竭中的作用仍然很大程度上未知。基因芯片发现 ANRIL 在心力衰竭患者血清中明显高于正常对照组,提示 ANRIL 可能参与调节心力衰竭的发生发展。费民忠等^[44]选择心力衰竭

患者 120 例,健康体检者 28 例作为对照组,采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测两组血清 ANRIL 的表达,分析血清 ANRIL 的表达与左室射血分数的相关性。结果发现与对照组相比,心力衰竭患者血清 ANRIL 的表达水平明显增高,心功能 I ~ IV 级的心力衰竭患者中,血清 ANRIL 的表达水平随心功能的降低而逐渐升高,血清 ANRIL 水平随着左心室舒张末期内径的增大而升高,随着左室射血分数的降低而升高;提示血清 ANRIL 水平的高低与心力衰竭具有一定的相关性,可以间接反映心力衰竭的严重程度。Greco 等^[45]对 18 例非终末期扩张型缺血性心肌病患者和 17 例对照组左心室活检,对 LncRNA 进行了分析和验证,采用原位杂交技术检测 LncRNA 在心脏中的分布,通过对相关编码转录本的基因本体论分析,探讨去调控 LncRNA 的功能,分析邻近 mRNA 的表达,发现 14 个 LncRNA 在非终末期心力衰竭患者中被显著调控,识别出一个心力衰竭 LncRNA 信号。其中 9 个 LncRNA (CDKN2B-AS1/ANRIL、EGOT、H19、HOTAIR、LOC285194/TUSC7、RMRP、RNY5、SOX2-OT 和 SRA1) 也被证实存在于晚期衰竭心脏。CDKN2B-AS1/ANRIL、HOTAIR 和 LOC285194/TUSC7 在外周血单核细胞和心脏组织中均表现出类似的调节作用,提示其可能作为疾病的生物标志物,这些数据提示 LncRNA 可能参与心力衰竭的分子机制。

5 展望

LncRNA 已成为国内外学者研究的热点。近来研究表明,LncRNA 可以在多个层面参与细胞分化和个体发育等重要生命过程的调控,与人类疾病密切相关。但与蛋白编码基因相比,LncRNA 物种间序列保守性较差,结构和功能趋向多样化,因此,对于 LncRNA 的研究面临着很大的挑战,LncRNA 在发育和基因表达中发挥的复杂精确的调控功能极大地解释了基因组复杂性的难题。ANRIL 作为 LncRNA 中的一员,目前研究表明,ANRIL LncRNA 会影响许多疾病的风险,主要与代谢性疾病和心血管疾病相关,但是 ANRIL 在这些疾病中的作用研究甚少,有待进一步研究。各种已发现的 ANRIL 亚型如何影响组织生物学以调节疾病风险目前尚不甚清楚,迫切需要深入了解 ANRIL 亚型如何调节人体器官和组织的细胞功能,探索其在心血管疾病中的不同作用,基于 RNA 疗法的出现,以及 ANRIL 与疾病的广泛相关性,这些研究有可能对未来疾病的预防和治疗提供帮助。

参考文献

[1] Mepherson R, Tybjaerg-hansen A. Genetics of coronary artery disease[J]. *Circ*

Res, 2016, 118(4):564-578.

- [2] Schulz S, Seitter L, Werdan K, et al. Single nucleotide polymorphisms in long noncoding RNA, ANRIL, are not associated with severe periodontitis but with adverse cardiovascular events among patients with cardiovascular disease[J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(5):714-720.
- [3] Kong Y, Hsieh CH, Alonso LC. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus with roles in cancer and metabolic disease[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 24(9):405.
- [4] Holdt LM, Teupser D. Long noncoding RNA ANRIL: lnc-ing genetic variation at the chromosome 9p21 locus to molecular mechanisms of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 6(5):145.
- [5] Kong Y, Sharma RB, Ly S, et al. CDKN2A/B T2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets[J]. *Diabetes*, 2018, 67(5):872-884.
- [6] Liu J, Yan J, Li Y, et al. Progress in genetic research on familial aneurysms[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 44(3):338-344.
- [7] Miao JT, Gao JH, Chen YQ, et al. LncRNA ANRIL affects the sensitivity of ovarian cancer to cisplatin via regulation of let-7a/HMGA2 axis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7):BSR20182101.
- [8] Hubberten M, Bochenek G, Chen H, et al. Linear isoforms of the long noncoding RNA CDKN2B-AS1 regulate the c-myc-enhancer binding factor RBMS1[J]. *Eur J Human Genet*, 2019, 27(1):80-89.
- [9] Taiete T, Casati MZ, Stolf CS, et al. Validation of reported GLT6D1(rs1537415), IL10(rs6667202), and ANRIL(rs1333048) single nucleotide polymorphisms for aggressive periodontitis in a Brazilian population[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(1):44-51.
- [10] Fortney K, Dobriban E, Garagnani P, et al. Genome-wide scan informed by age-related disease identifies loci for exceptional human longevity[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(12):e1005728.
- [11] Nakaoka H, Gurumurthy A, Hayano T, et al. Allelic imbalance in regulation of ANRIL through chromatin interaction at 9p21 endometriosis risk locus[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(4):e1005893.
- [12] Zhao J, Sun H, Zhang J M, et al. Long non-coding RNA ANRIL down-regulates microRNA-7 to protect human trabecular meshwork cells in an experimental model for glaucoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8):3173-3182.
- [13] Sarkar D, Oghabian A, Bodiabadu PK, et al. Multiple isoforms of ANRIL in melanoma cells; structural complexity suggests variations in processing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):E1378.
- [14] Barrett SP, Salzman J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11):1838-1847.
- [15] Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J]. *Nat Commun*, 2016, 19(7):12429.
- [16] Rodriguez C, Borgel J, Court F, et al. CTCF is a DNA methylation-sensitive positive regulator of the INK/ARF locus[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(2):129-134.
- [17] Lillycrop K, Murray R, Cheong C, et al. ANRIL promoter DNA methylation: a perinatal marker for later adiposity[J]. *EBioMedicine*, 2017, 19:60-72.
- [18] Curtis EM, Murray R, Titcombe P, et al. Perinatal DNA methylation at CDKN2A is associated with offspring bone mass; findings from the Southampton Women's Survey[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10):2030-2040.
- [19] Gan Y, Ma W, Wang X, et al. Coordinated transcription of ANRIL and P16 genes is silenced by P16 DNA methylation[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1):93-103.
- [20] Yang Y, Peng XW. The silencing of long non-coding RNA ANRIL suppresses invasion, and promotes apoptosis of retinoblastoma cells through the ATM-E2F1 signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6):BSR20180558.

- [21] Lu Y, Zhou X, Xu L, et al. Long noncoding RNA ANRIL could be transactivated by c-Myc and promote tumor progression of non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 24(9):3077-3084.
- [22] Wu JH, Tang JM, Li J, et al. Upregulation of SOX2-activated lncRNA ANRIL promotes nasopharyngeal carcinoma cell growth [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3333.
- [23] Huang MD, Chen WM, Qi FZ, et al. Long non-coding RNA ANRIL is upregulated in hepatocellular carcinoma and regulates cell apoptosis by epigenetic silencing of KLF2[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 14(8):50.
- [24] Deng W, Wang J, Zhang J, et al. TET2 regulates lncRNA-ANRIL expression and inhibits the growth of human gastric cancer cells[J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(5):355-364.
- [25] Kotake Y, Naemura M, Kitagawa K, et al. Oncogenic Ras influences the expression of multiple lncRNAs[J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(4):1591-1596.
- [26] Ge Q, Dong Y, Lin G, et al. Long noncoding RNA antisense noncoding RNA in the INK4 locus correlates with risk, severity, inflammation and infliximab efficacy in Crohn's disease[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(2):134-142.
- [27] Meseure D, Vacher S, Alsibai KD, et al. Expression of ANRIL-polycomb complexes-CDKN2A/B/ARF genes in breast tumors; identification of a two-gene (EZH2/CBX7) signature with independent prognostic value[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(7):623-633.
- [28] Lavarone E, Barbieri CM, Pasini D. Dissecting the role of H3K27 acetylation and methylation in PRC2 mediated control of cellular identity[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1679.
- [29] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42):3232-3245.
- [30] Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):531-534.
- [31] Nie FQ, Sun M, Yang JS, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by silencing KLF2 and P21 expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1):268-277.
- [32] Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(6):806-814.
- [33] Kojima Y, Downing K, Kundu R, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B regulates efferocytosis and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3):1083-1097.
- [34] Kuo CL, Murphy AJ, Sayers S, et al. Cdkn2a is an atherosclerosis modifier locus that regulates monocyte/macrophage proliferation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11):2483-2492.
- [35] Song CL, Wang JP, Xue X, et al. Effect of circular ANRIL on the inflammatory response of vascular endothelial cells in a rat model of coronary atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3):1202-1212.
- [36] 郭君君, 郑宏超, 曹阳. 生物标志物对急性心肌梗死介入治疗预后的预测意义[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(1):37-41.
- [37] Cheng J, Cho M, Cen JM, et al. A TagSNP in SIRT1 gene confers susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0115339.
- [38] Li Y, Zhang D, Zhang Y, et al. Association of lncRNA polymorphisms with triglyceride and total cholesterol levels among myocardial infarction patients in Chinese population[J]. *Gene*, 2019, 724:S0378-1119(19)30249-5.
- [39] 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.
- [40] Haslacher H, Perkmann T, Ratzinger F, et al. 9p21.3 risk locus is associated with first-ever myocardial infarction in an Austrian cohort[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(8):595-600.
- [41] Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7):668-677.
- [42] Oh J, Kang SM, Kim IC, et al. The beneficial prognostic value of hemoconcentration is negatively affected by hyponatremia in acute decompensated heart failure; data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(5):790-796.
- [43] Fu TC, Lin YC, Chang CM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in heart failure from traditional Chinese medicine view; a cross-sectional questionnaire study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 2(16):342.
- [44] 费民忠, 陈玲玲, 张美玲, 等. 位于细胞周期激酶抑制因子 4 基因座中反义非编码 RNA 在慢性心力衰竭患者血清中的表达及临床意义[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(11):1095-1098.
- [45] Greco S, Zaccagnini G, Perfetti A, et al. Long noncoding RNA dysregulation in ischemic heart failure[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):183.

收稿日期:2019-06-10

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,则稿件仍在审阅研究中,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及网络版。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。