

非编码 RNA 作为急性心肌梗死标志物的研究进展

于颖 关秀茹

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 急性心肌梗死是严重威胁人类健康的疾病之一。早期准确诊断与及时治疗能显著降低急性心肌梗死病死率, 改善预后。非编码 RNA 是转录却不编码蛋白质的 RNA, 已被证明可用作多种疾病的有效生物标志物, 近期研究发现它也是最有前途的新型急性心肌梗死生物标志物。现总结非编码 RNA 作为急性心肌梗死标志物的最新发现, 并侧重于这些非编码 RNA 的诊断价值和评估预后的潜力。

【关键词】 非编码 RNA; 急性心肌梗死; 标志物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.015

Non-Coding RNAs as Biomarkers for Acute Myocardial Infarction

YU Ying, GUAN Xiuru

(Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is one of the diseases that seriously threatens human health. Early accurate diagnosis and timely treatment can significantly reduce the mortality of AMI and improve the prognosis. Non-coding RNAs (ncRNAs) are RNA that can transcribe but don't encode protein, and have been proven to be effective biomarkers for various diseases. Recently, studies have shown that it is also the most promising new AMI biomarker. Therefore, we summarize the latest discoveries of ncRNAs as AMI biomarkers, and focus on the diagnostic value of these ncRNAs and the potential for evaluating prognosis.

【Key words】 Non-coding RNAs; Acute myocardial infarction; Biomarker

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉疾病的最严重类型, 也是当今人类的主要死因之一^[1]。众所周知, 立即就医并采取有效的治疗措施能显著降低 AMI 患者的病死率并改善预后。然而并非所有 AMI 患者均有特异性心电图改变且胸痛等, 临床症状个体差异大, 导致某些患者不能及时诊断。因此, 良好的早期诊断标志物尤为重要, 它可辅助医生早期识别高风险 AMI, 从而挽救更多患者的生命。

自 1954 年 Karmen 发现 AMI 患者天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高之后, 人们对心肌损伤标志物的探索就从未停止^[2]。在接下来的几年中, 肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzyme, CK-MB) 相继被发现, 但患有肌肉和肝脏疾病的患者 CK 与 LDH 同样升高, 相比之下, CK-MB 虽然具

有更高的诊断准确性, 但仍缺乏特异性^[3]。此后心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 的出现带给人们惊喜, 由于其高敏感性和特异性, WHO 指南推荐其作为 AMI 的首选生物标志物。但它在老年心力衰竭 (heart failure, HF)、慢性肾脏病和败血症患者中易出现升高且在循环中持续时间过长 (5 ~ 10 d), 存在心肌再梗死诊断性差的问题^[4]。因此, 亟需寻找更加“完美的”AMI 标志物, 从而更精准地早期诊断 AMI。

非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs) 是占人类基因组 90% 以上, 转录却不编码蛋白质的 RNA。近期研究表明 ncRNAs 在人类多种疾病中发挥至关重要的调控作用, 其中微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 均已显示在心血管疾病中具有诊断潜力^[5]。因此, 笔者总结了 ncRNAs 作为 AMI 标志物的最新发现, 并侧重于这些 ncRNAs 的诊断价值和评估预后的潜力。

基金项目: 国家自然科学基金 (81672084)

通信作者: 关秀茹, E-mail: gxr0451@sina.com

1 miRNA

miRNA 是进化上高度保守的短链非编码 RNA(长度 19 ~ 22 bp),通过抑制靶 mRNA 翻译或诱导其降解调节基因表达^[6]。第一组被确定为 AMI 生物标志物

的 miRNA 有 miR-208a、miR-499、miR-133 和 miR-1^[4],随后研究人员发现多种 miRNA 与 AMI 诊断相关,因此笔者重点梳理近三年被发现的具有 AMI 标志物潜力的 miRNA(表 1)。

表 1 急性心肌梗死潜在血清 miRNA 标志物

miRNA	特征	AUC/OR(95% CI)	参考文献
miR-1	与 AMI 后心肌缺血的程度有关	0.80	[2]
miR-133	与病变严重程度有关	0.90	[7]
miR-133a/133b	区分 STEMI 与 NSTEMI	0.58/0.56	[2]
miR-122-5p/miR-133b	识别 STEMI 后预后不良的高危患者	1.52(1.10 ~ 2.08)	[8]
miR-208	预测 6 个月内死亡率	0.72	[2]
miR-499	与心脏收缩力下降有关	0.88	[2,9]
miR-16	预测 AMI 后左心室功能	15.90(2.63 ~ 95.91)	[10]
miR-27a	预测 AMI 后左心室功能	4.18(1.36 ~ 12.83)	[10]
miR-101(下降)	预测 AMI 后左心室功能	0.19(0.04 ~ 0.97)	[10]
miR-150(下降)	预测 AMI 后左心室功能	0.08(0.01 ~ 0.48)	[10]
miR-21	诊断 UAP	0.89	[2]
miR-21-5p	与缺血性卒中有关	0.98	[11]
miR-361-5p	与缺血性卒中有关	0.91	[11]
miR-134	区分 STEMI 与 NSTEMI	0.72	[2]
miR-221-3p	区分 STEMI 与 NSTEMI	0.88	[12]
miR-328	诊断 AMI	0.87	[2]
miR-486-3p	miR-486-3p/miR-191-5 比值可诊断 AMI	0.86	[2,13]
miR-486	区分 STEMI 与 NSTEMI	0.73 0.78(NSTEMI)	[2]
miR-124	预测目标血管是否完全阻塞	0.86	[2]
miR-30a	与 AMI 后心血管调节有关	0.93	[2]
miR-30d-5p	区分 AMI 与 UAP	0.92	[2]
miR-150	区分 STEMI 与 NSTEMI	0.68 0.73(NSTEMI)	[13]
miR-181a	诊断 AMI	0.83	[2]
miR-25	诊断 UAP	0.74	[4]
miR-25-3p	区分 STEMI 与 NSTEMI	10-FC	[2]
miR-145	预测 AMI 后长期预后	0.71	[14]
miR-155	预测 AMI 后心源性死亡风险	4-FC	[4]
miR-380	预测 AMI 后心源性死亡风险	3-FC	[4]
miR-146a	预测 AMI 后左心室功能	0.82	[15]
miR-34a	预测 AMI 后左心室功能与心源性死亡风险	4.18(1.36 ~ 12.83)	[16]
miR-1291	区分 STEMI(下降)与 NSTEMI	0.70	[17]
miR-663b	区分 STEMI(上升)与 NSTEMI	0.61	[17]
miR-126(下降)	在 SAP、UAP 与 AMI 中依次降低	0.72	[2]
let-7b(下降)	参与 AMI 后心血管功能的调节	0.86	[4]
miR-423-3p	预测新发 CAD	0.81	[18]
miR-126-3p	诊断 AMI	0.99	[19]

注:AUC:曲线下面积;OR:优势比;CI:置信区间;STEMI:ST 段抬高心肌梗死;NSTEMI:非 ST 抬高心肌梗死;UAP:不稳定型心绞痛;SAP:稳定型心绞痛;FC:倍数变化;CAD:冠心病。

1.1 miR-483-5p

Li 等^[20]研究发现,AMI 早期循环 miR-19b、miR-223 和 miR-483-5p 水平明显升高,在最初心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI) 阴性且胸痛发作 <3 h 的疑似 AMI 患者中诊断价值较高[曲线下面积(area under the curve, AUC) = 0.81、0.76 和 0.78],与 cTnI 结合后 AUC 为 0.92,该研究证明这些 miRNA 可弥补 cTnI 的诊断缺陷。Hao 等^[21]同样发现 AMI 患者 miR-483-5p 升高,深入探究发现下调 miR-483-5p 通过靶向 MAPK3 减少缺氧诱导的人心肌细胞损伤,这支持 miR-483-5p 作为 AMI 标志物的潜在临床价值,尽管需进一步研究体内作用,但该研究表明抑制 miR-483-5p 或抑制 MAPK3 的过度表达可能是一种潜在的 AMI 治疗方法。

1.2 miR-208

miR-208 包括 miR-208a 和 miR-208b,是心脏特异性 miRNA。研究表明 AMI 患者外周血中 miR-208 表达增加,甚至显示出高于 cTnI 的敏感性(90.9%)和特异性(100%)^[2]。此外,在健康人或非 AMI 患者的血浆中均未检测到 miR-208a,但在 AMI 发作后 4 h 内即可检测到;同样在大鼠 AMI 模型中,冠状动脉闭塞术后 3 h miR-208a 即可达到峰值(增加 50 倍以上),动力学提示其变化在 cTnI 显著升高之前,这对于 AMI 的早期诊断具有重要意义,表示 miR-208a 可挽救 cTnI 的血浆延迟峰^[4]。Devaux 等^[22-23]通过 1 000 例患者的队列研究也证实胸痛患者循环 miR-208b 增加,与健康对照组和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)相比,AMI 患者的循环 miR-208b 水平显著升高(AUC=0.85),但诊断效率略低于 cTnI。

1.3 miR-499

有研究表明急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者(包括 AMI 和 UAP)循环 miR-499 的表达显著增加,在发病 3 h 内 ACS 的诊断效率 AUC 为 0.89;在大鼠 AMI 模型中也发现血浆 miR-499 的水平明显增加^[2,9]。此外,miR-499 还被确定为冠状动脉搭桥手术患者围手术期预测心肌缺血的指标^[24]。深入研究发现,在心肌细胞中 miR-499 通过抑制 SOX6 基因抑制细胞凋亡,促进心肌细胞再生,改善心功能^[25]。以上结果说明 miR-499 不但可作为早期诊断标志物,还可能作为治疗靶点。此外,在老年非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者外周血中 miR-499-5p 的水平明显升高,表示其有潜力识别 NSTEMI^[4]。另有研究发现在 AMI 后 2 h 内猪血浆中 miR-499-5p 即明显升高^[4]。这些结果表明,与 cTnI 相比,miR-499 更早就

高峰,未来早期诊断潜力有望超过 cTnI。

此外,其他的一些 miRNA 如 miR-379、miR-19a、miR-494 和 miR-1303 等在 AMI 患者中均有明显的差异表达,但目前证据较少,仍需大规模的前瞻性研究进一步验证^[26-28]。

总之,这些发现表明循环中 miRNA 释放迅速,有利于早期诊断和血运重建治疗,而 miRNA 与 cTnI 的联合检测可提高早期诊断 AMI 的敏感性与特异性,miRNA 作为 AMI 生物标志物的潜力巨大。

2 lncRNA

lncRNA 是长度 >200 个核苷酸,缺少开放阅读框架且无蛋白编码能力的内源性 RNA 分子^[2]。随着分子生物学的发展,人们逐渐认识到 lncRNA 参与动脉粥样硬化斑块的形成,因而 lncRNA 成为继 miRNA 之后 AMI 相关的新的研究热点。越来越多的证据表明, lncRNA 也是心血管疾病的潜在生物标志物。

2.1 ANRIL、KCNQ1OT1、MIAT 和 MALAT1

Vausort 等^[29]发现,与健康者相比,AMI 患者外周血 aHIF、KCNQ1OT1 和 MALAT1 水平明显升高,ANRIL 水平降低;ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者的 ANRIL、KCNQ1OT1、MIAT 和 MALAT1 水平明显低于 NSTEMI 患者,表明它们具有识别高风险 STEMI 的能力。在 4 个月的随访中,ANRIL、KCNQ1OT1、MIAT 和 MALAT1 表达明显变化者射血分数均 ≤40%,显示它们是 AMI 后左室功能障碍的单变量预测指标,该研究为进一步探索 lncRNA 在 AMI 和 HF 中的作用奠定了基础,并暗示未来研究 lncRNA 作为新型 AMI 标志物的方向。

2.2 HOTAIR

Gao 等^[30]研究发现,AMI 患者血清中 HOTAIR 表达显著降低并在 AMI 的早期阶段(6~12 h)达到峰值,3 d 内恢复基线水平。通过检测小鼠不同器官 HOTAIR 表达证明其是一种心肌特异性 lncRNA,研究发现 HOTAIR 的心脏保护功能部分基于对 miR-1 的负调控^[30],该发现不仅为 HOTAIR 提供了有关 AMI 诊断的新见解,且进一步了解了 HOTAIR 在 AMI 发病机制中的功能。

2.3 lncRNA-NRF

在 AMI 患者住院期间常发生 HF,此类患者死亡的风险通常比单独患 AMI 的更大。Yan 等^[31]通过对 134 例 AMI 患者的横断面研究发现,在 AMI 后 HF 患者中 lncRNA-NRF 明显升高,对 HF 的诊断价值(AUC=0.975)远远高于 N 末端脑钠肽前体(AUC=0.720),且 lncRNA-NRF 水平与 AMI 后 HF 的严重程度呈正相关,表明 lncRNA-NRF 可预测 AMI 后发生 HF 的风险,

该研究改变了 N 末端脑钠肽前体和 cTn 等传统生物标志物预测 AMI 后 HF 不准确的限制,提供了潜在的改善 AMI 长期预后的治疗策略。

此外,在 AMI 患者中 lncRNA SNHG8、lncRNA-RP11-175K6、ENST00000508020.2、lncRNA ZFAS1 和 lncRNA CDR1AS 等均有明显差异表达^[32-33]。尽管这些研究提供了众多有潜力的 AMI 新型标志物,但这些 lncRNA 的敏感性与特异性仍无法与已鉴定的 miRNA 相提并论,对于 lncRNA 的研究仍需更深入地探索。

3 circRNA

circRNA 是具有共价闭环环状结构和细胞特异性的新型 ncRNAs,特定的结构使其不易被降解,因此它具有作为生物标志物的巨大潜力。有望作为 AMI 标志物的 circRNA 在近几年才逐渐受到关注,因此相关研究较少。

Wang 等^[4,34]研究发现与健康对照组相比,AMI 患者外周血细胞中 circRNA MICRA 的表达显著降低,AMI 后射血分数明显降低的患者中 MICRA 表达水平低于射血分数不变或轻微降低的患者,表明 MICRA 可预测 AMI 后 4 个月的左心室功能(射血分数),为 AMI

后患者的危险分层提供价值,但下一步必须进行前瞻性研究证实。此外,有研究表明 circ MACF1 通过调节 miR-500b-5p/EMP1 轴来减弱心肌细胞凋亡,表明 circ MACF1 可能是 AMI 的潜在治疗基因^[35];另有实验发现 circRNA 010567 可通过抑制转化生长因子-β1 改善心肌梗死大鼠心脏功能,减轻心肌纤维化和抑制心肌细胞凋亡^[36];Sun 等^[37]发现 circRNA LAS1L 在 AMI 和心脏成纤维细胞中明显下调,并通过直接与 miR-125b 结合促进 SFRP5 蛋白表达,最终抑制心脏成纤维细胞增殖和迁移,促进细胞凋亡,虽然这些 circRNA 暂时不能成为 AMI 诊断标志物,但目前的研究仍为 AMI 的早期诊断和靶向治疗提供了实验室依据。

4 总结与展望

近年来,AMI 虽然在诊断与治疗方面取得重大进展,但 AMI 的发病率和死亡率仍不断攀升^[4]。目前诊断 AMI 的主要策略是心电图结合生物标志物检测,良好的生物标志物能辅助医生早期诊断、预测预后和制定个体化治疗方案,从而实现精准医疗。传统生物标志物尚存在缺陷,所以寻找新型生物标志物对早期诊断 AMI 至关重要。

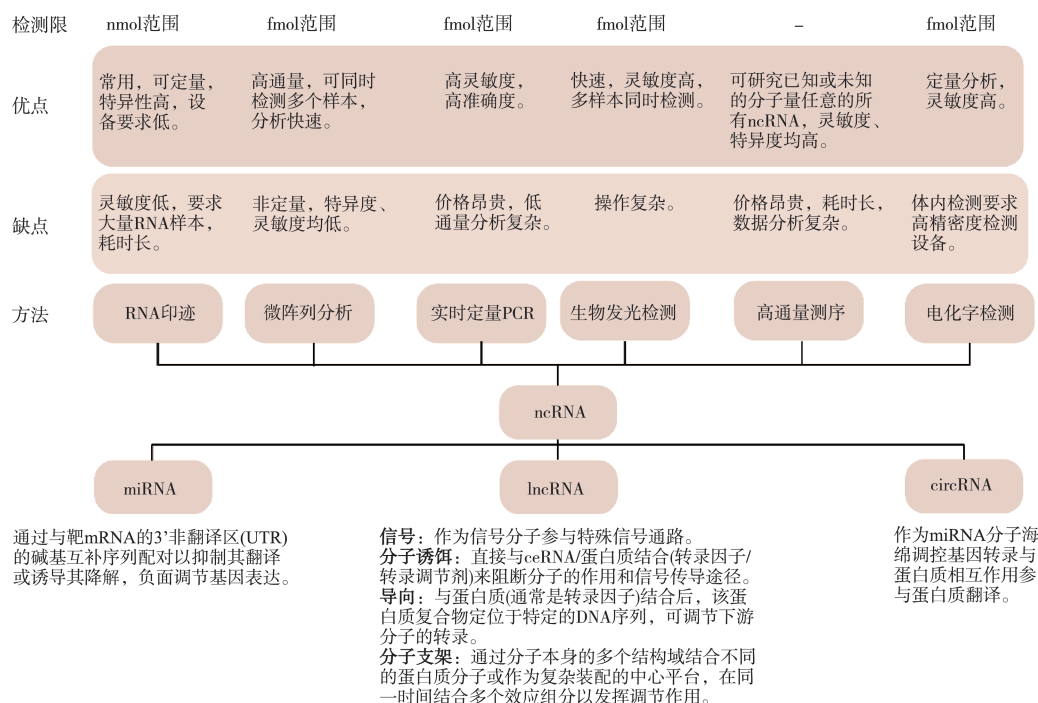


图1 ncRNA的作用机制及检测方法

近期研究表明 ncRNAs 是最有前途的新型 AMI 生物标志物,其发挥作用的机制及常规检测方法如图 1 所示,其中 miRNA 显示出众多优势:(1)在外周血中普遍存在,可使用非侵入性方法获得;(2)稳定性高;(3)变化通常发生在组织坏死之前,达峰值早;(4)具有明显的组织器官表达特异性。

但值得注意的是肝素可抑制 miRNA 逆转录,今后若应用于临床需考虑患者肝素类抗凝剂使用情况及采血管的选择。与 miRNA 相似,lncRNA 对 RNA 酶的降解也具有保护作用,不同的是 lncRNA 主要位于细胞核或线粒体中使其不似 miRNA 那样容易被检测到。而对于 circRNA,尽管在心脏组织中丰度高且稳定存

在,可作为新型诊断标志物的来源,但由于其半衰期很短,导致外周血中较难检测到 circRNA,又限制了其作为标志物的发展,这种矛盾是未来研究中亟需解决的问题。

尽管已发现一些 ncRNAs 可作为 AMI 诊断标志物,但与目前临床上使用的 cTnI 相比,这些 ncRNAs 尚未呈现出更高的诊断效率。所以关于 ncRNAs 作为潜在生物标志物的探索还需进行更多的研究。对于 miRNA,应更多地关注对 NSTEMI 与 UAP 的识别以及长期随访数据,发现特异性和敏感性更高的 miRNA。对于 lncRNA 和 circRNA 则需更大量的实验数据支持,尤其是大样本的前瞻性队列分析研究。此外,关于 ncRNAs 检测方法还涉及多种不确定因素,如 RNA 提取方法、定量方法、常用实时荧光定量 PCR 中引物和内参如何选择?与 DNA 结合的分子选 SYBR 染料还是 TaqMan 探针?血液标本留取血浆、血清还是全血?都需制定严格的标准来统一化结果。因此,将 ncRNAs 应用于临床为医生提供有价值的信息目前还有许多工作要做。

参 考 文 献

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [2] Wang L, Jin Y. Noncoding RNAs as biomarkers for acute coronary syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3298696.
- [3] Chen Y, Tao Y, Zhang L, et al. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1122): 210-216.
- [4] Wang C, Jing Q. Non-coding RNAs as biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1110-1119.
- [5] Poller W, Dimmeler S, Heymans S, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(29): 2704-2716.
- [6] Ojha R, Nandani R, Pandey RK, et al. Emerging role of circulating microRNA in the diagnosis of human infectious diseases[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1030-1043.
- [7] Wexler Y, Nussinovitch U. The diagnostic value of miR-133a in ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 793.
- [8] Cortez-Dias N, Costa MC, Carrilho-Ferreira P, et al. Circulating miR-122-5p/miR-133b ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2016, 80(10): 2183-2191.
- [9] Liu X, Fan Z, Zhao T, et al. Plasma miR-1, miR-208, miR-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: an independent study of Han population[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 72: 230-238.
- [10] Marques FZ, Vizi D, Khammy O, et al. The transcardiac gradient of cardio-microRNAs in the failing heart[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 1000-1008.
- [11] Wang F, Long G, Zhao C, et al. Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105734.
- [12] Coskunuzer E, Cakmak HA, Kalkan AK, et al. Circulating miR-221-3p as a novel marker for early prediction of acute myocardial infarction[J]. *Gene*, 2016, 591(1): 90-96.
- [13] Zhang R, Lan C, Pei H, et al. Expression of circulating miR-486 and miR-150 in patients with acute myocardial infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 51.
- [14] Dong YM, Liu XX, Wei GQ, et al. Prediction of long-term outcome after acute myocardial infarction using circulating miR-145[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(1): 85-91.
- [15] Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating microRNA-146a and microRNA-21 predict left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2015, 132(4): 233-241.
- [16] Lv P, Zhou MX, He J, et al. Circulating miR-208b and miR-34a are associated with left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 5774-5788.
- [17] Liu P, Qiu CG, Li BF, et al. Clinical impact of circulating miR-133, miR-1291 and miR-663b in plasma of patients with acute myocardial infarction[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 89.
- [18] Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating microRNA-423-3p improves the prediction of coronary artery disease in a general population-six-year follow-up results from the China-Cardiovascular Disease Study[J]. *Circ J*, 2020, 84(7): 1155-1162.
- [19] He Y, Zhong JF, Huang S, et al. Elevated circulating miR-126-3p expression in patients with acute myocardial infarction: its diagnostic value[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(11): 11051-11056.
- [20] Li L, Li S, Wu M, et al. Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13649-13658.
- [21] Hao Y, Yuan H, Yu H. Downregulation of miR-483-5p decreases hypoxia-induced injury in human cardiomyocytes by targeting MAPK3[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 20.
- [22] Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(2): 260-271.
- [23] Agiannitopoulos K, Pavlopoulou P, Tsamis K, et al. Expression of miR-208b and miR-499 in Greek patients with acute myocardial infarction[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2): 313-318.
- [24] Pourrajab F, Torkian Velashani F, Khanaghaei M, et al. Comparison of miRNA signature versus conventional biomarkers before and after off-pump coronary artery bypass graft[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 134: 11-17.
- [25] Shi Y, Han Y, Niu L, et al. MiR-499 inhibited hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocytes injury by targeting SOX6[J]. *Biotechnol Lett*, 2019, 41(6-7): 837-847.
- [26] Li P, Li SY, Liu M, et al. Value of the expression of miR-208, miR-494, miR-499 and miR-1303 in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116547.
- [27] Mansouri F, Seyed Mohammadzad MH. Molecular miR-19a in acute myocardial infarction: novel potential indicators of prognosis and early diagnosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(4): 975-982.
- [28] Yi J, An Y. Circulating miR-379 as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 540-546.
- [29] Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 668-677.
- [30] 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.

(下转第 161 页)

参考文献

- [1] Gurunathan A, Ricci K, Iacobas I, et al. Impact of vascular anomalies on the PTEN phenotype in children and young adults[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(6):e28258.
- [2] Niethamer TK, Bush JO. Getting direction(s): the Eph/ephrin signaling system in cell positioning[J]. *Dev Biol*, 2019, 447(1):42-57.
- [3] Su SA, Xie Y, Zhang Y, et al. Essential roles of EphrinB2 in mammalian heart: from development to diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):29.
- [4] Yang D, Jin C, Ma H, et al. EphrinB2/EphB4 pathway in postnatal angiogenesis: a potential therapeutic target for ischemic cardiovascular disease [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(3):297-309.
- [5] Tsakiroglou P, VandenAkker NE, Del Bo' C, et al. Role of berry anthocyanins and phenolic acids on cell migration and angiogenesis: an updated overview [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5):1075.
- [6] Luxán G, Stewen J, Díaz N, et al. Endothelial EphB4 maintains vascular integrity and transport function in adult heart[J]. *Elife*, 2019, 8:e45863.
- [7] Chen K, Bai H, Liu Y, et al. EphB4 forward-signaling regulates cardiac progenitor development in mouse ES cells[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(3):467-475.
- [8] Park I, Lee HS. EphB/ephrinB signaling in cell adhesion and migration[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(1):14-19.
- [9] Gucciardo E, Sugiyama N, Lehti K. Eph- and ephrin-dependent mechanisms in tumor and stem cell dynamics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(19):3685-3710.
- [10] Pitulescu ME, Schmidt I, Giaimo BD, et al. Dll4 and Notch signalling couples sprouting angiogenesis and artery formation[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(8):915-927.
- [11] Yuan C, Wang P, Zhu S, et al. Overexpression of ephrinB2 in stem cells from apical papilla accelerates angiogenesis[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(3):848-859.
- [12] Cao C, Huang Y, Tang Q, et al. Bidirectional juxtacrine ephrinB2/Ephs signaling promotes angiogenesis of ECs and maintains self-renewal of MSCs [J]. *Biomaterials*, 2018, 172:1-13.
- [13] Ho VC, Fong GH. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF receptor-1 deficient mice[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1332:161-176.
- [14] Groppa E, Brkic S, Uccelli A, et al. EphrinB2/EphB4 signaling regulates non-sprouting angiogenesis by VEGF[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(5):e45054.
- [15] Gong T, Xu J, Heng B, et al. EphrinB2/EphB4 signaling regulates DPSCs to induce sprouting angiogenesis of endothelial cells[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(7):803-812.
- [16] Chen D, Teng JM, North PE, et al. RASA1-dependent cellular export of collagen IV controls blood and lymphatic vascular development[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9):3545-3561.
- [17] Xiao H, Huang Q, Wang JQ, et al. Effect of ephrin-B2 on the expressions of angiopoietin-1 and -2 after focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(11):1784-1789.
- [18] Buckens OJ, El Hassouni B, Giovannetti E, et al. The role of Eph receptors in cancer and how to target them: novel approaches in cancer treatment[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6):567-582.
- [19] Cheng N, Brantley DM, Liu H, et al. Blockade of EphA receptor tyrosine kinase activation inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced angiogenesis [J]. *Mol Cancer Res*, 2002, 1(1):2-11.
- [20] Torres MJ, McLaughlin KL, Renegar RH, et al. Intracardiac administration of ephrinA1-Fc preserves mitochondrial bioenergetics during acute ischemia/reperfusion injury[J]. *Life Sci*, 2019, 239:117053.
- [21] Le MNT, Hasegawa K. Expansion culture of human pluripotent stem cells and production of cardiomyocytes[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2019, 6(2):48.
- [22] Kemmerling N, Wunderlich P, Theil S, et al. Intramembranous processing by γ -secretase regulates reverse signaling of ephrin-B2 in migration of microglia[J]. *Glia*, 2017, 65(7):1103-1118.
- [23] Barquilla A, Pasquale EB. Eph receptors and ephrins: therapeutic opportunities [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55:465-487.
- [24] Protack CD, Foster TR, Hashimoto T, et al. Eph-B4 regulates adaptive venous remodeling to improve arteriovenous fistula patency[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15386.
- [25] Zheng LC, Wang XQ, Lu K, et al. Ephrin-B2/Fc promotes proliferation and migration, and suppresses apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25):41348-41363.

收稿日期:2020-07-15

(上接第 157 页)

- [31] Yan L, Zhang Y, Zhang W, et al. lncRNA-NRF is a potential biomarker of heart failure after acute myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(6):1008-1015.
- [32] Matholi M, Shafei AE, Agwa SHA, et al. Identification of novel molecular network expression in acute myocardial infarction[J]. *Curr Genomics*, 2019, 20(5):340-348.
- [33] Zhuo LA, Wen YT, Wang Y, et al. lncRNA SNHG8 is identified as a key regulator of acute myocardial infarction by RNA-seq analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):201.
- [34] Salgado-Somoza A, Zhang L, Vausort M, et al. The circular RNA MICRA for risk stratification after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2017, 17:33-36.
- [35] Zhao B, Li G, Peng J, et al. CircMACF1 attenuates acute myocardial infarction through miR-500b-5p-EMP1 axis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1):161-172.
- [36] Bai M, Pan CL, Jiang GX, et al. CircRNA 010567 improves myocardial infarction rats through inhibiting TGF- β 1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):369-375.
- [37] Sun LY, Zhao JC, Ge XM, et al. Circ_LAS1L regulates cardiac fibroblast activation, growth, and migration through miR-125b/SFRP5 pathway [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(4):443-450.

收稿日期:2020-07-15