

# 长链非编码 RNA 调节自噬在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

冉黔松<sup>1</sup> 周厚荣<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属人民医院全科医学科, 贵州 贵阳 550002)

**【摘要】** 缺血性心脏病严重危害人类身体健康, 心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是其最常见的一种病理生理损害, 如何预防或减轻其损害已成为关键问题。以往的研究结果表明, 细胞氧化诱导、炎症反应、细胞凋亡和自噬对 MIRI 的发病和病理生理过程有重要影响。自噬在其中起关键作用, 适度的自噬有助于维持心脏的正常功能。长链非编码 RNA 能通过调控自噬参与 MIRI 进程, 其异常表达及功能受到更多关注, 但目前具体作用机制仍不明确, 临床应用局限。因此通过综述长链非编码 RNA 调节自噬在 MIRI 中的研究进展, 对改善 MIRI 治疗策略、发现新的治疗靶点来保护心肌提供一定的理论基础。

**【关键词】** 长链非编码 RNA; 自噬; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌损伤

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.011

## Long Non-Coding RNA Regulating Autophagy in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

RAN Qiansong<sup>1</sup>, ZHOU Hourong<sup>2</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China; 2. Department of General Medicine, People's Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550002, Guizhou, China)

**【Abstract】** Ischemic heart disease seriously endangers human health. Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is the most common pathophysiological damage. How to prevent or reduce its damage has become a key issue. Previous research results have shown that cellular oxidative induction, inflammation, apoptosis and autophagy have an important impact on the pathogenesis and pathophysiological process of MIRI. Autophagy plays a key role, and moderate autophagy helps maintain the normal function of the heart. Long noncoding RNA can participate in the MIRI by regulating autophagy, and its abnormal expression and function have attracted more attention. However, the specific mechanism of action is still unclear and its clinical application is limited. Therefore, by reviewing the research progress of long non-coding RNA regulating autophagy in MIRI, it provides a certain theoretical basis for improving MIRI treatment strategies and discovering new therapeutic targets to protect myocardium.

**【Keywords】** Long non-coding RNA; Autophagy; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Myocardial injury

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是导致成人死亡和残疾的主要原因, 其中缺血性心脏病为主要类型之一, 表现为冠状动脉血流中断和心肌供氧需求失衡, 心肌血流灌注减少, 心肌细胞能量代谢紊乱, 最终导致心肌损伤、心脏功能下降, 严重危害人类生命健康<sup>[1-2]</sup>。临床上通过经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术和药物溶栓治疗, 能改善缺血心肌的血液循环, 提高心肌细胞存活率, 但再灌注期间可能会诱发心肌损伤进一步加重, 导致心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI), 最终导致死亡率增加<sup>[3]</sup>。因此, 如何减轻 MIRI 成为治疗 CVD 亟需解决的问题之一。研究表明, 自噬是细胞

的一种分解代谢过程, 可维持细胞的稳态和存活, 可修复受损的心肌细胞。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 在 MIRI 中的表达明显失调, 其分子调控与自噬密切相关, 在 MIRI 的发病机制和病理生理中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。现总结并讨论自噬在 MIRI 中的作用机制以及 lncRNA 调节自噬对 MIRI 的作用, 以期对 MIRI 的分子靶向治疗提供参考。

### 1 自噬概念

1963 年, Christian de Duve 把生物细胞中包裹细胞质和细胞器的膜泡现象定义为自噬, 直到 1993 年, Ohsumi 和 Tsukada 首次在酵母中发现自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG)<sup>[6-7]</sup>。自此, 人类对自噬

的研究逐渐展开。自噬是一种依赖溶酶体消除衰老、受损蛋白质和细胞器的方式,缺氧、能量消耗、内质网应激等方式可诱发,在生理和病理条件下对维持细胞稳态有至关重要的作用<sup>[8]</sup>。根据底物进入溶酶体的方式不同,至少存在三种类型的自噬:微自噬、分子伴侣介导的自噬、巨自噬。微自噬是一种非选择性溶酶体降解的过程,溶酶体直接吞噬胞浆内的内容物;分子伴侣介导的自噬是选择性溶酶体降解的过程,主要针对蛋白质进行降解;而巨自噬是真核细胞转化、利用和降解受损蛋白质和细胞器的主要机制(本文描述为巨自噬)<sup>[9-10]</sup>。自噬作为一种重要的分解代谢过程,对维持细胞稳定是一种动态平衡过程。

## 2 自噬的启动机制

目前为止,发现了至少 40 个关键的 ATG, Beclin-1 (ATG6) 是自噬启动过程中重要的调节因子,在自噬的膜泡运输重组中发挥重要作用, Beclin-1 能调节激酶活性,提高自噬水平,启动自噬过程<sup>[11]</sup>。p62 是选择性自噬重要的接头蛋白,在选择性自噬与泛素化信号转导之间起作用,与泛素化蛋白聚集体结合并与 ATG8 结合,使吞噬细胞能吞噬细胞溶质成分,最终减少自噬小体数量<sup>[12]</sup>。

自噬参与许多疾病的发生,在 MIRI 的不同阶段涉及不同的过程。自噬机制的激活受两种中枢调节剂,即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)调节。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,通过调节自噬上游信号激活自噬,与一定数量的伴侣蛋白结合形成 mTORC-1 和 mTORC-2 两种不同的复合体, mTORC-1 能抑制自噬反应的启动,导致 ATG13 和 ULK1 (ATG1) 的失活,使启动失败<sup>[13]</sup>。AMPK 作为心肌缺血中重要的自噬启动因子,当心肌缺血时心肌细胞的供血减少,ATP 生成低,导致供血和能量需求失衡,AMPK 被较低的 ATP 水平激活后,可直接磷酸化并激活 ULK1<sup>[13]</sup>,从而在心肌缺血过程中启动自噬,保护心肌细胞免受缺血导致的损伤。

## 3 自噬在 MIRI 中的作用机制

自噬在 MIRI 发生过程中发挥“双刃剑”作用,受多种因素的调控。一方面,心肌缺血时,适当激活自噬对细胞存活和心脏功能维持至关重要;另一方面,心肌再灌注过程中,自噬高度激活,且伴随自噬小体清除不足,自噬过度增加,细胞进行性死亡,从而导致心脏功能恶化<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>表明,在 MIRI 中,心肌细胞自噬过程作为一种应激反应机制,上调可导致再

灌注期间自噬小体溶酶体融合关键蛋白——溶酶体相关膜蛋白 2 水平迅速下降、Beclin-1 上调、活性氧产生和线粒体通透性增加,从而导致心肌细胞死亡。通过恢复溶酶体相关膜蛋白 2 水平和部分降低 Beclin-1 水平可减轻缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤诱导的细胞死亡。MIRI 期间心脏自噬小体数量增加,缺血诱导的自噬增强导致损伤进一步加重。

## 4 自噬参与 MIRI 相关通路

### 4.1 PI3K/Akt/mTOR 通路

人参皂苷 Rb1 对心血管系统有保护作用,研究<sup>[16]</sup>发现加入 3-MA(一种自噬抑制剂)处理后可增强人参皂苷 Rb1 在 H/R 损伤期间对 H9c2 心肌细胞的保护作用,后续发现人参皂苷 Rb1 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制心肌细胞自噬,可作为 MIRI 的保护剂。金合欢素是中草药酸枣仁的有效成分,已被证明具有保护 MIRI 的作用。金合欢素诱导的自噬标志物(包括 LC3 II、Beclin-1 和 p62)呈剂量依赖性增加,可通过促进自噬来保护 H9c2 心肌细胞免受 H/R 损伤,由于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活,参与了对心肌细胞的保护,从而抑制细胞代谢,促进细胞增殖<sup>[17]</sup>。

### 4.2 AMPK/mTOR 通路

虫草素是从传统中药虫草中提取出的一种核苷类抗生素,具有抗炎、抗氧化和抑制细胞分化等心血管保护作用。Xu 等<sup>[18]</sup>研究结果显示,虫草素可显著减少细胞凋亡,缩小梗死面积,改善小鼠的 MIRI,同时增强自噬作用。进一步研究发现虫草素是通过 AMPK/mTOR 信号通路增强自噬,发挥心肌保护作用。京尼平苷是从中药栀子花中提取的,具有广泛的药理作用。研究<sup>[19]</sup>提示京尼平苷对 MIRI 有保护作用,在 MIRI 模型中,京尼平苷干预降低了 Beclin-1 水平并参与抑制自噬,这可能是激活 AMPK/mTOR 信号通路的结果。

### 4.3 SIRT3 通路

SIRT3 是组蛋白脱乙酰酶蛋白家族中功能最为广泛的通路,有报道<sup>[20]</sup>称西格列汀显著减轻 H/R 损伤诱导的心肌细胞自噬过度活化,并伴有 SIRT3 的上调, H/R 损伤诱导的自噬和心肌细胞损伤的保护效应由于 SIRT3 的敲低而作用降低。表明西格列汀通过介导 SIRT3 和自噬改善 H/R 损伤诱导的心肌细胞损伤<sup>[20]</sup>。BaP 是研究最广泛的多环芳烃且与 CVD 有关。Huang 等<sup>[21]</sup>发现 BaP 通过芳香烃受体激活 p53-BNIP3 途径以减少自噬小体的清除,揭示了参与自噬调节的 p53-BNIP3 途径是 BaP 诱导的 MIRI 的潜在治疗靶点。

### 4.4 BNIP3 通路

BNIP3 是一种促凋亡蛋白,属于 Bcl2 家族成员,

据报道<sup>[14]</sup>可能在自噬-溶酶体融合的调节中发挥重要作用。BNIP3 是缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的靶分子,可在缺氧或缺血条件下诱导表达,Zhang 等<sup>[22]</sup>证明 H9c2 心肌细胞在 H/R 环境中,缺氧诱导因子-1 $\alpha$  可同步调节 BNIP3 通路,增加 BNIP3 的表达,从而增强 H9c2 心肌细胞的自噬能力,减轻 MIRI。

## 5 lncRNA 与自噬信号通路在 MIRI 中的关系

### 5.1 lncRNA 概念与作用

lncRNA 是非编码 RNA 的一类,其长度 >200 个核苷酸,存在于细胞核中且不能被翻译为蛋白质,按照 lncRNA 与转录组的位置可将其分为正义链 lncRNA、反义链 lncRNA、双向 lncRNA、基因间 lncRNA、内含子 lncRNA<sup>[23]</sup>。

lncRNA 参与生物的细胞功能、生长发育和疾病发生发展等过程,在生理和病理条件下发挥重要作用。与编码蛋白质的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相比,lncRNA 最重要的特征是它的序列、功能、结构具有高度保守性且在体内的表达量低,但其组织特异性高,在基因的转录和转录后发挥作用,可调控细胞周期、影响细胞分化并作为疾病的诊断标志物等,其在基因组中的转录位置决定其作用机制和相关功能<sup>[24]</sup>。lncRNA 还可和蛋白质、DNA 和 RNA 等细胞内的大分子相互作用,参与广泛的生物过程,在微 RNA (microRNA, miRNA) 的稳定性、翻译、miRNA 和 RNA 结合蛋白的结合以及可用性等方面也发挥作用,从而影响其定位和活性<sup>[25]</sup>。

### 5.2 lncRNA 调节自噬对 MIRI 的作用

lncRNA 和自噬之间的关系已被证明参与疾病的进展,并可能参与许多疾病的预防,lncRNA 作为 miRNA 的前体或宿主,通过竞争性结合或海绵效应直接/间接影响 miRNA<sup>[26]</sup>。一些实验已证明 lncRNA 通过 miRNA 调节自噬信号通路,从而影响 MIRI 的发生发展。

#### 5.2.1 lncRNA 过表达促进自噬保护 MIRI

lncRNA 功能失调是 MIRI 的关键因素,而自噬维持细胞内环境稳定。姜酚是生姜的核心成分,对 CVD 有缓解作用。通过构建 H/R 模型发现,姜酚作用与 lncRNA 调节密切相关,通过上调 lncRNA H19 可促进自噬而减少心肌细胞损伤,lncRNA H19 的过度表达通过下调 miR-143 来增加 ATG7 的表达,因此 lncRNA H19-miR-143-ATG7 调节轴可促进自噬并保护 MIRI<sup>[4]</sup>。内质网应激是 MIRI 的发病机制之一。Li 等<sup>[27]</sup>在 H9c2 心肌细胞中发现,lncRNA 识别拮抗非蛋白编码 (lncRNA Dancr) 过度表达会抑制细胞凋

亡并增强细胞自噬,通过 lncRNA Dancr-miR-6324 保护心肌细胞免受内质网应激损伤,进而恢复受损心肌。因此,lncRNA 功能失调与自噬调节 MIRI 密切相关。

#### 5.2.2 lncRNA 过表达促进自噬加重 MIRI

lncRNA 通过促进自噬相关蛋白和自噬信号通路导致心肌细胞自噬增加,将进一步加重 MIRI。lncRNA 心脏肥大相关因子 (cardiac hypertrophy related factor, CHRF) 是心脏疾病的重要调节因子。Mo 等<sup>[28]</sup>在体内和体外 MIRI 模型中发现,lncRNA CHRF 下调 miR-182-5p,而 ATG7 的 mRNA 和蛋白表达由于 miR-182-5p 的下调而增加。抑制 lncRNA CHRF 会导致自噬水平降低,而过表达 lncRNA CHRF 将导致自噬增加。因此,lncRNA CHRF-miR-182-5p-ATG7 轴调节自噬加重心肌损伤。lncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 控制关键的生物学过程,在各种器官缺血再灌注损伤的进展中发现了 lncRNA MALAT1 的异常表达。Wang 等<sup>[29]</sup>研究显示,过表达 lncRNA MALAT1 通过 lncRNA MALAT1-miR-20b-Beclin-1 调节轴的表达,增加细胞自噬,导致心肌损伤加重。

#### 5.2.3 lncRNA 过表达抑制自噬保护 MIRI

lncRNA 过表达对于 MIRI 是一把“双刃剑”,即可以促进自噬,也能抑制自噬。p53 是一种肿瘤抑制蛋白,与自噬关系密切;心肌素是一种核蛋白,也是一种转录辅助激活因子,在平滑肌和心肌中特异性表达,心肌素与 p53 结合对维持心脏功能具有重要作用。lncRNA 心脏自噬抑制因子 (cardiac autophagy inhibitory factor, CAIF) 直接与 p53 蛋白结合,阻断 p53 介导的心肌素转录,降低心肌素表达,通过 lncRNA CAIF-p53/肌钙蛋白调节抑制自噬减轻 MIRI<sup>[30]</sup>。尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1) 为膀胱移行细胞癌的生物标志物,在人类疾病中起重要作用。Chen 等<sup>[31]</sup>发现 lncRNA UCA1 能抑制 miR-128 的表达,使 LC3-II/LC3-I 降低、Beclin-1 表达下调抑制自噬进程,而热激蛋白 (heat shock protein, HSP) 70 通过抑制 MIRI 过程中的自噬来保护心肌细胞,从而成为缺血性心脏病新的保护性生物标志物<sup>[32]</sup>,miR-128 能靶向调节 HSP70 的表达,可通过 lncRNA UCA1-miR-128-Beclin-1 轴调节自噬减少心脏调亡,进一步减轻心脏损伤。

本文通过综述 lncRNA 调控自噬参与 MIRI 的分子机制,为 MIRI 的靶向治疗提供新思路,其具体信号通路见表 1。

表 1 lncRNA 调控自噬在 MIRI 中的信号通路

| lncRNA 调节轴                                | 自噬   | 作用                 |
|---|------|--------------------|
| lncRNA 过表达促进自噬减轻 MIRI                     |      |                    |
| lncRNA H19-miR-143-ATG7                   | 促进自噬 | 减轻 <sup>[4]</sup>  |
| lncRNA Daner-miR-6324                     | 促进自噬 | 减轻 <sup>[27]</sup> |
| lncRNA CAIF-miR-488-5p-AVEN               | 促进自噬 | 减轻 <sup>[33]</sup> |
| lncRNA 过表达促进自噬加重 MIRI                     |      |                    |
| lncRNA CHRf-miR-182-5p-ATG7               | 促进自噬 | 加重 <sup>[28]</sup> |
| lncRNA MALAT1-miR-20b-Becclin-1           | 促进自噬 | 加重 <sup>[29]</sup> |
| lncRNA APF-miR-188-3p-ATG7                | 促进自噬 | 加重 <sup>[34]</sup> |
| lncRNA AK139328-miR-204-3p                | 促进自噬 | 加重 <sup>[35]</sup> |
| lncRNA KCNQ1OT1-miR-26a-5p-ATG12          | 促进自噬 | 加重 <sup>[36]</sup> |
| lncRNA XIST-miR-133a-SOCS2                | 促进自噬 | 加重 <sup>[37]</sup> |
| lncRNA TTTY15-miR-374-5p-FOXO1            | 促进自噬 | 加重 <sup>[38]</sup> |
| lncRNA HIF1A AS1-Becclin-1                | 促进自噬 | 加重 <sup>[39]</sup> |
| lncRNA AK088388-miR-30a-Becclin-1         | 促进自噬 | 加重 <sup>[40]</sup> |
| lncRNA FOXD3 AS1-NF- $\kappa$ B/iNOS/COX2 | 促进自噬 | 加重 <sup>[41]</sup> |
| lncRNA PVT1-miR-186-Becclin-1             | 促进自噬 | 加重 <sup>[42]</sup> |
| lncRNA TUG1-miR-142-3p-HMGB1              | 促进自噬 | 加重 <sup>[43]</sup> |
| lncRNA Gm4419-DUSP5/ERK1/2                | 促进自噬 | 加重 <sup>[44]</sup> |
| lncRNA 过表达抑制自噬减轻 MIRI                     |      |                    |
| lncRNA CAIF-p53/肌钙蛋白                      | 抑制自噬 | 减轻 <sup>[30]</sup> |
| lncRNA UCA1-miR-128-HSP70                 | 抑制自噬 | 减轻 <sup>[31]</sup> |
| lncRNA ANRIL-Becclin-1                    | 抑制自噬 | 减轻 <sup>[45]</sup> |
| lncRNA UCA1-miR-143                       | 抑制自噬 | 减轻 <sup>[46]</sup> |
| lncRNA Mirf-miR-26a                       | 抑制自噬 | 减轻 <sup>[47]</sup> |

6 总结与展望

近年来缺血性心脏病的发病率及死亡率逐年升高,虽然通过再灌注治疗获得良好的疗效,但同时也会引发恶性心律失常、心肌梗死、心功能不全等不良后果<sup>[48]</sup>。心肌梗死后最重要的治疗是及时再灌注,限制梗死面积,挽救缺血心肌。目前,临床上仍缺乏针对 MIRI 的有效防治措施,本文通过总结 lncRNA 调控自噬参与 MIRI 的发生发展,寻找减轻 MIRI 的干预靶点,对以后探索其保护机制具有重要的指导意义。

lncRNA 与 MIRI 密切相关,参与了 MIRI 的病理生理过程,但目前仍未完全阐明其机制。一方面, lncRNA 的生物学研究仍面临着许多挑战,如动物模型不能正确地模拟人类的心脏疾病,选择合适的动物和寻找有效的方法建立模型对研究人类疾病具有重要价值。而且关于 lncRNA 的动物实验结果还需临床进一步的验证。另一方面,由于 lncRNA 具有较高组织特异性且保守性较差,迫切需寻找有效地靶向 lncRNA 的工具。通常自噬参与 MIRI 的大部分研究多针对单一的信号通路,而在 MIRI 发生发展的各个环节中是涉及多条信号途径共同完成调控,因此对多条信号通路之间的交互作用仍需深入探索,为探索 MIRI 的有效干预提供更多的靶点和更直接的依据。

参考文献

[1] Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina; beyond the ischemia paradigm; JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(19): 2252-2266.

[2] Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview; from plaque activation to microvascular dysfunction [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8118.

[3] Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(15): 1411-1421.

[4] Lv XW, Wang MJ, Qin QY, et al. 6-Gingerol relieves myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating lncRNA H19/miR-143/ATG7 signaling axis-mediated autophagy [J]. Lab Invest, 2021, 101(7): 865-877.

[5] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(4): 934-950.

[6] Helgason GV, Holyoake TL, Ryan KM. Role of autophagy in cancer prevention, development and therapy [J]. Essays Biochem, 2013, 55: 133-151.

[7] Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. FEBS Lett, 1993, 333(1-2): 169-174.

[8] Wang K, Li Y, Qiang T, et al. Role of epigenetic regulation in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105743.

[9] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases [J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1564-1576.

[10] Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: a review [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 8974.

[11] Tran S, Fairlie WD, Lee EF. BECLIN1: protein structure, function and regulation [J]. Cells, 2021, 10(6): 1522.

[12] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 167-185.

[13] Ballesteros-Álvarez J, Andersen JK. mTORC2: the other mTOR in autophagy regulation [J]. Aging Cell, 2021, 20(8): e13431.

[14] Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Voronkov NS, et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion [J]. Apoptosis, 2023, 28(1-2): 55-80.

[15] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury [J]. Circulation, 2012, 125(25): 3170-3181.

[16] Qin GW, Lu P, Peng L, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(8): 1913-1927.

[17] Liu C, Zhang M, Ye S, et al. Acacetin protects myocardial cells against hypoxia-reoxygenation injury through activation of autophagy [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9979843.

[18] Xu H, Cheng J, He F. Cordycepin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR pathway [J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(2): 401-413.

[19] Luo X, Wu S, Jiang Y, et al. Inhibition of autophagy by geniposide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106609.

[20] Yang M, Xi N, Gao M, et al. Sitagliptin mitigates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced injury in cardiomyocytes by mediating sirtuin 3 (SIRT3) and autophagy [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13162-13173.

[21] Huang KY, Liu S, Yu YW, et al. 3, 4-benzopyrene aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury-induced pyroptosis through inhibition of autophagy-dependent NLRP3 degradation [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 254: 114701.

[22] Zhang Y, Liu D, Hu H, et al. HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury

- [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109464.
- [23] Li M, Duan L, Li Y, et al. Long noncoding RNA/circular noncoding RNA-miRNA-mRNA axes in cardiovascular diseases[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116440.
- [24] Nojima T, Proudfoot NJ. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(6):389-406.
- [25] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2):e202009045.
- [26] Barangi S, Hayes AW, Reiter R, et al. The therapeutic role of long non-coding RNAs in human diseases: a focus on the recent insights into autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142:22-29.
- [27] Li J, Xie J, Wang YZ, et al. Overexpression of lncRNA Dancr inhibits apoptosis and enhances autophagy to protect cardiomyocytes from endoplasmic reticulum stress injury via sponging microRNA-6324 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):116.
- [28] Mo Y, Wu H, Zheng X, et al. lncRNA CHRF aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via modulation of the miR-182-5p/ATG7 pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4):e22709.
- [29] Wang S, Yao T, Deng F, et al. lncRNA MALAT1 promotes oxygen-glucose deprivation and reoxygenation induced cardiomyocytes injury through sponging miR-20b to enhance beclin1-mediated autophagy[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(6):675-686.
- [30] Liu CY, Zhang YH, Li RB, et al. lncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardial transcription[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):29.
- [31] Chen Z, Liu R, Niu Q, et al. Morphine postconditioning alleviates autophagy in ischemia-reperfusion induced cardiac injury through up-regulating lncRNA UCA1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1357-1364.
- [32] Liu X, Zhang C, Zhang C, et al. Heat shock protein 70 inhibits cardiomyocyte necroptosis through repressing autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(6):690-698.
- [33] Li X, Chen R, Wang L, et al. Molecular mechanism of CAIF inhibiting myocardial infarction by sponging miR-488 and regulating AVEN expression[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(2):270.
- [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] Yu SY, Dong B, Fang ZF, et al. Knockdown of lncRNA AK139328 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulating miR-204-3p and inhibiting autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):4886-4898.
- [36] Xu X, Huang CY, Oka SI. lncRNA KCNQ1OT1 promotes Atg12-mediated autophagy via inhibiting miR-26a-5p in ischemia reperfusion[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 339:132-133.
- [37] Li Z, Zhang Y, Ding N, et al. Inhibition of lncRNA XIST improves myocardial I/R injury by targeting miR-133a through inhibition of autophagy and regulation of SOCS2[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18:764-773.
- [38] Chen YQ, Yang X, Xu W, et al. Knockdown of lncRNA TTTY15 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the miR-374a-5p/FOXO1 axis [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1):273-285.
- [39] 张冠鑫, 丛滨海, 张加俊, 等. 长链非编码 RNA HIF1A-AS1 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的调控作用[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(2):131-135.
- [40] Wang JJ, Bie ZD, Sun CF. Long noncoding RNA AK088388 regulates autophagy through miR-30a to affect cardiomyocyte injury[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):10155-10163.
- [41] Tong G, Wang Y, Xu C, et al. Long non-coding RNA FOXD3-AS1 aggravates ischemia/reperfusion injury of cardiomyocytes through promoting autophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5634-5644.
- [42] Ouyang M, Lu J, Ding Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 protects human AC16 cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and autophagy by regulating miR-186/Beclin-1 axis[J]. *Gene*, 2020, 754:144775.
- [43] Su Q, Liu Y, Lv XW, et al. Inhibition of lncRNA TUG1 upregulates miR-142-3p to ameliorate myocardial injury during ischemia and reperfusion via targeting HMGB1- and Rac1-induced autophagy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133:12-25.
- [44] Zeng M, Wei X, He YL, et al. EGCG protects against myocardial I/R by regulating lncRNA Gm4419-mediated epigenetic silencing of the DUSP5/ERK1/2 axis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 433:115782.
- [45] Han Y, Wang H, Wang Y, et al. Puerarin protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury by upregulating lncRNA ANRIL and inhibiting autophagy [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 385(3):739-751.
- [46] Diao L, Zhang Q. Transfer of lncRNA UCA1 by hUCMSCs-derived exosomes protects against hypoxia/reoxygenation injury through impairing miR-143-targeted degradation of Bcl-2 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4):5967-5985.
- [47] Liang H, Su X, Wu Q, et al. lncRNA 2810403D21Rik/Mirf promotes ischemic myocardial injury by regulating autophagy through targeting Mir26a [J]. *Autophagy*, 2020, 16(6):1077-1091.
- [48] Wang W, Hu M, Liu H, et al. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10):1943-1956. e2.

收稿日期:2023-07-19