

## RNA 结合基序蛋白介导的可变剪接在心力衰竭中的作用机制进展

张可意 杨萍

(昆明医科大学第一附属医院心脏内科, 云南 昆明 650000)

**【摘要】** 可变剪接(AS)是一种转录后机制,通过单一基因生成多样的蛋白质异构体,其主要功能是移除内含子并连接外显子,进而形成成熟的信使 RNA(mRNA)。RNA 结合蛋白质(RBP),是一类伴随 RNA 的调控代谢过程,与 RNA 结合的蛋白质的总称,是调控 AS 的关键因素。它们通过识别特定的序列元件并绑定到前信使 RNA(pre-mRNA)上,从而影响剪接位点的选择,进而导致一些疾病相关基因的异常表达或功能失调。RNA 结合基序蛋白是 RBP 家族中的重要一类,它在心力衰竭中通过调控心肌细胞 AS 模式,从而发挥重要作用。

**【关键词】** 可变剪接;RNA 结合基序蛋白 20;RNA 结合基序蛋白 24;RNA 结合基序蛋白 25;心力衰竭

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 04. 010

## Mechanism of RNA Binding Motif Protein Mediated Alternative Splicing in Heart Failure

ZHANG Keyi, YANG Ping

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

**【Abstract】** Alternative splicing(AS) is a post-transcriptional mechanism that generates diverse protein isoforms from a single gene. Its main function is to remove introns and link exons to form mature messenger RNA(mRNA). RNA binding protein(RBP) are a class of proteins that regulate the metabolic process of RNA binding and are collectively referred to as proteins that bind to RNA. They are a key factor in regulating AS. They affect the choice of splicing sites by recognizing specific sequence elements and binding to the precursor mRNA(pre-mRNA). This leads to abnormal expression or dysfunction of some disease-related genes. RNA binding motif protein(RBM) are an important class of RBP, and they play an important role in heart failure by regulating the AS pattern of cardiomyocytes.

**【Keywords】** Alternative splicing; RNA binding motif protein 20; RNA binding motif protein 24; RNA binding motif protein 25; Heart failure

心力衰竭(heart failure, HF),是一种心脏泵血功能受损的病理状态,其特征是心输出量不足以满足全身组织的基本代谢需求,这种状态可由多种原因引起。据 2021 年 ESC 指南<sup>[1]</sup>,HF 可分为射血分数降低的 HF、射血分数轻度降低的 HF 和射血分数保留的 HF。近年来,在人口老龄化的背景下,发达国家 HF 的发病率呈上升趋势;1980—2000 年,HF 患者的生存率显著提高,然而,现如今这一积极趋势已经趋于平稳<sup>[1]</sup>。HF 仍然是威胁人类健康的最重要因素之一。随着研究的深入,已经发现心血管疾病、肿瘤、神经系统疾病、自身免疫病等,均与 RNA 结合蛋白质(RNA-

binding protein, RBP)介导的可变剪接(alternative splicing, AS)有关<sup>[2]</sup>。现主要阐述 RNA 结合基序蛋白(RNA binding motif protein, RBM)家族介导的 AS 在心肌疾病及 HF 中作用机制的研究进展。

### 1 AS 和 RBM 在调控基因表达中发挥重要作用

AS 也被称为选择性剪接,是一种普遍存在的基因表达调控机制,是指用不同方式剪接一个相同的前信使 RNA(pre-messenger RNA, pre-mRNA),通过这种方式,单一基因能够编码多个转录物和相应的蛋白质异构体,从而增加蛋白质组的复杂性<sup>[3]</sup>。RBP 所执行的 AS 调控涵盖多种机制,包括:外显子的包含或排除、

**基金项目:**国家自然科学基金(82360082, 81760074);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项项目(202201AY070001-064);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202305AC160048);云南省心脑血管疾病临床医学中心资助项目(ZX2019-03-01)

**通信作者:**杨萍, E-mail: 15877990331@163.com

3' 端剪接位点的选择性使用、5' 端剪接位点的选择性使用、外显子间的互斥选择以及内含子的保留<sup>[4]</sup>。AS 产生的信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 变体可能在非翻译区或编译区有所不同。这些差异可能会影响 mRNA 的稳定性、定位或翻译效率。全基因组分析<sup>[5-6]</sup>表明, 90% ~ 95% 的人类基因存在一定程度的 AS。适当的 AS 调控对维持细胞正常的生理功能极为关键, 它深刻影响基因产物的相互作用特性、在细胞内的分布位置、酶的催化活性、蛋白质的稳定性以及翻译后的加工修饰等多个方面<sup>[7]</sup>。

RBP 通过与多种 RNA 结构域相互作用, 改变 RNA 结构和功能, 参与 AS、转运、翻译和 mRNA 稳定性调节等 RNA 的多种代谢过程<sup>[8]</sup>。RBP 中的特殊序列决定 RBP 与其底物 RNA 之间的相互作用。大多数 RBP 包含多个 RNA 结合域, 这表明一个蛋白质能够与多种 RNA 分子相互作用<sup>[9]</sup>。由于 RBP 种类繁多, 并且具有不同类型的 RNA 结合域, 因此可以将它们归类为不同的结构家族。RBM 家族, 含有 RNA 识别基序 (RNA recognition motif, RRM)、RNA 结合基序以及核糖核蛋白基序<sup>[2]</sup>, 是 RBP 家族的一个重要亚群。

## 2 RBM20 在扩张型心肌病中的作用及对心脏剪接调控的影响

扩张型心肌病是引起 HF 的重要疾病<sup>[10]</sup>。早期研究<sup>[11-12]</sup>在扩张型心肌病患者中鉴定出了 RBM20 基因中的突变。RBM20 是一种仅在脊椎动物中发现的 RBM, 由 1 227 个氨基酸构成<sup>[13]</sup>, 其在横纹肌中表达最为显著, 尤其在心肌组织中表达最高。RBM20 编码一种含有高度保守的功能域, 包括 RRM-1 和富含精氨酸/丝氨酸的区域, 而富含精氨酸/丝氨酸的区域被预测可介导蛋白-蛋白相互作用, 并将 RBM20 招募至剪接体, 协同完成 pre-mRNA 的剪接过程<sup>[14]</sup>。RBM20 mRNA 在细胞核中合成, 被输出到细胞质翻译成蛋白质。正常的 RBM20 蛋白会返回细胞核, 结合剪接体并调节其靶标的 AS。在遗传变异的情况下, 突变的 RBM20 蛋白无法转移到细胞核, 因此, AS 无法实现<sup>[15]</sup>。

通过高通量 RNA 测序 (high-throughput RNA sequencing, RNA-seq) 对带有或不带有 RBM20 突变的人类扩张型心肌病患者和 RBM20 敲除大鼠的心脏转录本进行分析, 共同鉴定出离子稳态和肌节生物学相关的基因 31 个, 这些基因在大鼠和人类中均受到 RBM20 AS 的影响<sup>[16]</sup>, 影响心室舒张功能、肌节组装、离子转运等过程。RBM20 主要通过与靶标外显子的上游和/或下游内含子结合, 从而抑制如肌巨蛋白 (titin, TTN) 和雷诺丁受体 2 (ryanodine receptor 2,

RyR2) 等盒式外显子的包含。TTN 是一种对心肌收缩至关重要的蛋白质, 它编码了人类体积最大的蛋白质。TTN 连接着 Z 盘和粗丝, 是维持肌肉结构和功能完整性的重要组成部分。然而, TTN 的异常也与心肌硬化等心脏疾病密切相关<sup>[17]</sup>。早期的研究<sup>[18]</sup>发现, 地高辛和洋地黄等强心苷类药物在治疗舒张性 HF 方面显示出了一定的潜力, 这些药物的作用机制之一是通过抑制 RBM20 对 TTN 的 AS 过程, 影响了 TTN 的结构和功能, 进而对心肌的舒张功能产生正面影响。此外, RBM20 对  $\text{Ca}^{2+}$ -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II  $\delta$  ( $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin-dependent protein kinase II delta, CaMK II  $\delta$ ) 的编码具有关键作用, CaMK II  $\delta$  参与心脏中钙处理、基因转录和信号转导, 通过对其底物磷酸化, 进行兴奋收缩偶联, 当 RBM20 基因突变导致常规产物亚型改变, 导致钙离子电流增加, 细胞内钙离子超负荷, 从而造成扩张型心肌病, 增加个体猝死的风险<sup>[2, 19-20]</sup>。整合转录组范围内的紫外交联免疫沉淀结合高通量测序 (crosslinking-immunoprecipitation and high-throughput sequencing, CLIP-seq)、RNA-seq 以及定量蛋白质组学技术, 对细胞培养、大鼠和人类心脏中 RBM20 如何调控 AS 进行了深入研究, 分析结果发现 RBM20 特有的 RRM 主要分布在内含子的结合区域, 与外显子的剪接抑制密切相关, 且结合位点靠近在 3' 和 5' 的剪接位点。通过蛋白质组学分析发现, RBM20 可与 U1 和 U2 核小核糖核蛋白颗粒 (small nuclear ribonucleoprotein particle, snRNP) 的结合位点相互作用, 抑制剪接过程<sup>[20]</sup>。另外, RBM20 活性降低会导致维持肌节结构和心脏功能的蛋白质亚型表达发生改变, 其中包括 TTN、CaMK II  $\delta$ 、横纹肌 LIM 域结合蛋白 3 (LIM-domain-binding protein 3, LDB3) 和 CACNA1C。这些变化可能导致生物力学、电活动和信号转导改变, 最终引发心肌病、纤维化、心律失常, 甚至猝死<sup>[21]</sup>。

研究<sup>[22]</sup>发现, 一种治疗肝癌的药物索拉非尼会通过下调心脏特异性剪接因子 RBM20 的表达, 并改变其下游与细胞收缩或线粒体相关功能基因的 AS, 从而诱导心脏毒性。这表明 RBM20 的异常表达或功能失调可能与 HF 的发生有关。索拉非尼诱导的心脏毒性涉及多个方面, 包括心肌萎缩、左心室收缩压降低和心肌纤维化等。这些心脏毒性的发生与 RBM20 介导的基因 AS 变化密切相关。进一步的研究<sup>[23]</sup>发现, 当过表达 RBM20, 可以逆转索拉非尼诱导的 AS, 并缓解药物对 ATP 合成的抑制和细胞死亡。这种新的心脏毒性机制突出了某些心脏特异性生物过程, 如选择性剪接, 可能会成为心脏肿瘤的治疗目标。

### 3 RBM24 在胚胎干细胞分化以及心脏和骨骼肌发育中的关键剪接调控作用

RBM24 是 RBM 家族一员,在动物模型中已证明 RBM24 在人、小鼠、斑马鱼以及非洲爪蟾心脏发育阶段均有表达,在心肌细胞内以及在胚胎干细胞(embryonic stem cell,ESC)向心肌细胞分化的进程中,该因子展现出高度特异性表达。在 ESC 向心脏方向分化的关键阶段,它起到剪接调节作用,表达不足或缺乏可能会导致异常的心脏功能<sup>[24-25]</sup>。通过构建小鼠 ESC 的诱导型 RBM24 表达系统<sup>[26]</sup>,发现 RBM24 参与 ESC 的早期分化超过 200 个剪接事件。并且明确过表达 RBM24 促进 ESC 向心肌细胞分化,而敲低 RBM24 抑制 ESC 向心肌细胞分化<sup>[25]</sup>。

鉴于 RBM24 在肌细胞中独特的表达模式,推测在分化进程中,RBM24 可能通过调节相关基因,产生特定的基因亚型,从而实现组织特有的功能。实验结果<sup>[27]</sup>表明,RBM24 通过剪接某些特定基因(如 *Capzb*、*Naca*、*Sun1* 和 *Atp5c1*)或肌肉特异性基因(如 *Tpm1*、*Tpm3* 和 *Enah*)来促进 ESC 向心肌细胞分化。

RBM24 是肌肉特异性 AS 的调节剂,在心肌和骨骼肌细胞中优先表达,对心脏和骨骼肌的发育和功能至关重要<sup>[28]</sup>。研究人员通过比较野生型和 RBM24 突变型小鼠心脏的转录组,发现 RBM24 参与了 68 个剪接事件的调控。在这些剪接事件中,大部分与外显子的包含有关,表明 RBM24 主要扮演剪接激活剂的角色。分析多种组织后发现,RBM24 依赖性外显子在心肌和骨骼肌中尤为丰富,这提示这 2 种组织在选择性剪接机制上存在共通之处。RBM24 在心脏生物学中扮演着重要角色,其剪接靶基因包括 *Naca*、*Fxr1* 等多个关键基因,但遗憾的是,RBM24 敲除小鼠的胚胎致死性限制了在成人心脏中对其功能的进一步探究<sup>[2,29]</sup>。

为了探究心脏发育异常对 RBM24 介导的肌肉特异剪接有无影响,Yang 等<sup>[28]</sup>通过 RT-PCR 分析 *Nkx2.5*-Cre 介导的 *Numb*/*Numblike* 缺失产生的 *NbNblNK* 突变体心脏中 RBM24 依赖性外显子的剪接,结果显示心脏缺陷并不会扰乱 RBM24 的剪接过程。鉴于 RBM24 在骨骼肌中的高表达,假设它也参与调节骨骼肌的 AS。Yang 等<sup>[28]</sup>通过构建 RBM24 过表达模型后,发现心脏中过量的 RBM24-增强型绿色荧光蛋白(RBM24-enhanced green fluorescent protein,RBM24-EGFP)并未产生负面效应,且位于 *Rosa26* 位点的 RBM24-EGFP 能够使心脏恢复至正常表型。通过蛋白质印迹法分析,证实了 RBM24-EGFP 在心脏中的特异性表达,而在骨骼肌中则未检测到。未剪接外显子的存在归因

于 RBM24 的一个小亚群在 *Rosa26* 位点的沉默。从形态学角度看,过表达 RBM24 基因小鼠和敲除 RBM24 基因小鼠(RBM24 *Resc* 小鼠)的骨骼肌结构保持正常,但电镜观察揭示了 RBM24 *Resc* 小鼠骨骼肌肌节中 M 带缺失,这表明 RBM24 在 M 带形成过程中发挥着关键作用<sup>[28]</sup>。然而,肌肉特异性外显子 *Abcc9* 并未受到外显子包含水平下降的影响,这提示心脏和骨骼肌细胞可能采用了不同的剪接调控机制。

### 4 RBM25 和 LUC7L3 通过异常剪接调控钠通道 SCN5A 在 HF 中的作用

RBM25 在真核生物界中被广泛认为是保守的剪接调控蛋白<sup>[30]</sup>。它具有一个位于 N 端的 RRM,一个中央谷氨酸/精氨酸的丰富序列区域,以及位于 C 端的 PWI 结构域。在酵母中,与 RBM25 功能相似的蛋白是 U1 snRNP 的组成成员<sup>[31]</sup>。RBM25 具有独特的结构特征,主要负责调控 pre-mRNA 的 AS。研究<sup>[31]</sup>表明,RBM25 在人类基因组中广泛作用,对至少 20% 基因的剪接过程产生了重要影响。有关报道<sup>[30,32]</sup>提示,RBM25 在缺血性 HF 小鼠模型中的表达显著升高,其介导的 AS 可能参与 HF 和急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia,AML)的疾病过程。

尽管在心血管领域,RBM25 及其调控机制尚未得到充分关注,但已有研究<sup>[32-33]</sup>发现,血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)与缺氧信号会促使 RBM25 表达上调,RBM25 能够与钠通道蛋白 SCN5A 的 mRNA 发生相互作用,导致 SCN5A 的不同剪接变体比例上升,而全长 SCN5A 的 mRNA 及蛋白质水平下降,并伴随钠离子电流的减少。这些生理变化可能为心脏功能异常及心律失常风险增加提供了潜在的机制解释。SCN5A 基因是负责编码心脏钠通道( $\text{Na}_v1.5$ )的关键基因,其中,Ang II 和低氧是导致 LUC7L3/RBM25 复合体上调以及 SCN5A mRNA 剪接异常的信号<sup>[32-33]</sup>。

RBM25 定位于核斑点<sup>[32]</sup>。LUC7L3 则是另一种核内蛋白,一种低氧敏感和酸中毒的剪接因子,拥有两个锌指结构域,第一个使 pre-mRNA 交联,是 LUC7L3 剪接所必需的<sup>[34]</sup>;第二个锌指结构作为连接 pre-mRNA 和 U1 snRNP 的桥梁<sup>[32]</sup>。研究<sup>[32]</sup>表明,RBM25 与 LUC7L3 结合形成复合物,该复合物通过与 CGGGCA 外显子剪接增强子的顺式元件相互作用,促进了促凋亡蛋白 Bcl-xS 的 5' 端剪接激活。对 HF 患者和健康对照人群的心脏样本进行微阵列分析发现,LUC7L3 和 RBM25 的表达量均有所上升,分别提高了约 1.7 倍和 1.5 倍。细胞凋亡是 HF 病理损伤的一个重要机制过程<sup>[35]</sup>,而 RBM25 可参与肿瘤细胞凋亡的调节<sup>[36]</sup>。Zhu 等<sup>[37]</sup>发现 RBM25 通过调节内质网应激



介导的细胞凋亡加重 HF 的病理过程,下调 RBM25 可逆转细胞凋亡介导的心功能不全,RBM25 可能是治疗缺血性 HF 的一个有前途的靶点。

RBM25 和 LUC7L3 共同介导了 SCN5A mRNA 的 AS,引发了一系列心脏事件,包括心律失常和 HF,这与 SCN5A mRNA 的异常剪接以及细胞凋亡率的上升有关<sup>[32]</sup>。这些变化通过 RT-PCR 和蛋白质印迹法检测均得到了验证。在 SCN5A RNA 序列中,RBM25 具有一个独特的结合位点,凝胶迁移实验显示它能够结合到 SCN5A 外显子 28 的 CGGGCA 规范序列上,表明剪接调节因子的调节作用对于 SCN5A mRNA 的异常剪接是必要且充分的条件<sup>[32]</sup>。

## 5 总结与展望

本文综述了 RBM 在心脏疾病中 AS 作用的最新研究进展,既往研究已经确定了 RBM20 作为调控心脏功能的关键因子,其直接靶点的发现为理解人类 HF 的分子机制提供了重要视角<sup>[20]</sup>。同样,RBM24 作为心脏和骨骼肌发育中的关键肌肉特异性剪接因子,通过调控多个与疾病相关的肌肉特异性外显子,为心脏病和肌节疾病的病理机制提供了新的理解<sup>[25]</sup>。RBM24 的研究不仅为理解这些因子在肌肉发育中的作用提供了新的见解,还揭示了它们在心脏疾病中可能扮演的重要角色。此外,探究 RBP 在心脏发育中的作用主要聚焦于出生后阶段,强调了这些蛋白质在调控胎儿向成人过渡的 AS 变化中的关键作用<sup>[38-39]</sup>。早期的研究<sup>[32-33]</sup>已经证实,RBM25 和 LUC7L3 通过异常剪接心脏钠通道影响 HF 进展,而 Ang II 升高和缺氧会提高这些因子的水平,这些发现进一步揭示了缺氧促进血管生成的机制,并提示抑制肾素-血管紧张素系统可能具有抗血管炎作用。

未来研究工作将深入阐明 RBM20 变体的分子机制及其对疾病发病机制的影响。同时,RBM24 在早期 ESC 心脏发育过程中的必要性已被充分证实<sup>[40]</sup>,但其在晚期心脏发育及疾病中的具体作用仍有待探索。对于 RBM25 在整体剪接调控中的作用,目前也尚不清楚。

因此,未来的研究需要进一步解析 RBP 在心脏疾病相关 AS 事件中的具体作用和相互作用。通过整合基因组学、转录组学和蛋白质组学的数据,构建一个全面的剪接调控网络,将有助于揭示这些剪接因子在心脏生理和疾病中的重要作用。此外,探索小分子药物或其他治疗手段以调节这些剪接因子的活性,也将为心脏疾病的治疗提供新的思路 and 策略。

## 参考文献

[1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36):3599-3726.

- [2] 刘述,丁虹,赵可心,等. RNA 结合基序蛋白家族介导的可变剪接在心肌疾病中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(8):1274-1278.
- [3] Baralle FE, Giudice J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity. *Nature reviews* [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(7):437-451.
- [4] Gamazon ER, Stranger BE. Genomics of alternative splicing: evolution, development and pathophysiology[J]. *Hum Genet*, 2014, 133(6):679-687.
- [5] Pan Q, Shai O, Lee LJ, et al. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(12):1413-1415.
- [6] Wang ET, Sandberg R, Luo S, et al. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes[J]. *Nature*, 2008, 456(7221):470-476.
- [7] Manning KS, Cooper TA. The roles of RNA processing in translating genotype to phenotype[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(2):102-114.
- [8] Hentze MW, Castello A, Schwarzl T, et al. A brave new world of RNA-binding proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(5):327-341.
- [9] Vallejo G, Mestre-Citrinovic AC, Winterhager E, et al. CSDC2, a cold shock domain RNA-binding protein in decidualization[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1):740-748.
- [10] Pirruccello JP, Bick A, Wang M, et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2254.
- [11] Upadhyay SK, Mackereth CD. Structural basis of UCUU RNA motif recognition by splicing factor RBM20[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(8):4538-4550.
- [12] Santer L, Bär C, Thum T. Circular RNAs: a novel class of functional RNA molecules with a therapeutic perspective [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8):1350-1363.
- [13] Gaertner A, Klauke B, Felski E, et al. Cardiomyopathy-associated mutations in the RS domain affect nuclear localization of RBM20[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(11):1931-1943.
- [14] Methawasin M, Hutchinson KR, Lee EJ, et al. Experimentally increasing titin compliance in a novel mouse model attenuates the Frank-Starling mechanism but has a beneficial effect on diastole[J]. *Circulation*, 2014, 129(19):1924-1936.
- [15] Martini M, Bueno Marinas M, Rigato I, et al. Clinical insights in RNA-binding protein motif 20 cardiomyopathy: a systematic review[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6):702.
- [16] 杨珍,刘宇宇,余薇,等. RNA 结合基序蛋白 20 在心肌病中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(11):1505-1508.
- [17] Murayama R, Kimura-Asami M, Togo-Ohno M, et al. Phosphorylation of the RSRSP stretch is critical for splicing regulation by RNA-binding motif protein 20 (RBM20) through nuclear localization[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8970.
- [18] van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling[J]. *Circulation*, 2018, 138(13):1330-1342.
- [19] Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New insights in RBM20 cardiomyopathy[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(5):234-246.
- [20] Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3419-3430.
- [21] Aufiero S, van den Hoogenhof MMG, Reckman YJ, et al. Cardiac circRNAs arise mainly from constitutive exons rather than alternatively spliced exons[J]. *RNA*, 2018, 24(6):815-827.
- [22] Liu S, Yue S, Guo Y, et al. Sorafenib induces cardiotoxicity through RBM20-mediated alternative splicing of sarcomeric and mitochondrial genes[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 198:107017.
- [23] Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of cardiovascular toxicities in patients with

- solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(12):1981-1992.
- [24] Poon KL, Tan KT, Wei YY, et al. RNA-binding protein RBM24 is required for sarcomere assembly and heart contractility[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(3):418-427.
- [25] Zhang T, Lin Y, Liu J, et al. RBM24 regulates alternative splicing switch in embryonic stem cell cardiac lineage differentiation[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(7):1776-1789.
- [26] Bondue A, Lapouge G, Paulissen C, et al. Mesp1 acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(1):69-84.
- [27] Zhang M, Zhang Y, Xu E, et al. RBM24, a target of p53, is necessary for proper expression of p53 and heart development[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6):1118-1130.
- [28] Yang J, Hung LH, Licht T, et al. RBM24 is a major regulator of muscle-specific alternative splicing[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(1):87-99.
- [29] Shao M, Lu T, Zhang C, et al. RBM24 controls poly(A) tail length and translation efficiency of crystallin mRNAs in the lens via cytoplasmic polyadenylation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(13):7245-7254.
- [30] Ge Y, Schuster MB, Pundhir S, et al. The splicing factor RBM25 controls MYC activity in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):172.
- [31] Carlson SM, Soulette CM, Yang Z, et al. RBM25 is a global splicing factor promoting inclusion of alternatively spliced exons and is itself regulated by lysine monomethylation[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(32):13381-13390.
- [32] Gao G, Dudley SC Jr. RBM25/LUC7L3 function in cardiac sodium channel splicing regulation of human heart failure[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(1):5-8.
- [33] Gao G, Xie A, Huang SC, et al. Role of RBM25/LUC7L3 in abnormal cardiac sodium channel splicing regulation in human heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 124(10):1124-1131.
- [34] Sang K, Yi T, Huang X, et al. MiR-370-5p inhibits the progression of breast cancer via targeting LUC7L3[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(5):442-450.
- [35] Gogiraju R, Xu X, Bochenek ML, et al. Endothelial p53 deletion improves angiogenesis and prevents cardiac fibrosis and heart failure induced by pressure overload in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(2):e001770.
- [36] Takemura G, Kanamori H, Okada H, et al. Anti-apoptosis in nonmyocytes and pro-autophagy in cardiomyocytes: two strategies against postinfarction heart failure through regulation of cell death/degeneration[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5):759-772.
- [37] Zhu Z, Pu J, Li Y, et al. RBM25 regulates hypoxic cardiomyocyte apoptosis through CHOP-associated endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(6):861-876.
- [38] Blech-Hermoni Y, Ladd AN. RNA binding proteins in the regulation of heart development[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(11):2467-2478.
- [39] Kalsotra A, Cooper TA. Functional consequences of developmentally regulated alternative splicing[J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(10):715-729.
- [40] Liu J, Kong X, Zhang M, et al. RNA binding protein 24 deletion disrupts global alternative splicing and causes dilated cardiomyopathy[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(6):405-416.

收稿日期:2024-10-30

## 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 2024 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿做文字修改、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 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。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。

本刊编辑部