



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(12):1792-1795.

· 文献综述 ·

lncRNA 在血管疾病中的作用机制研究进展

马骧, 欧阳尧明, 景在平 综述 周建 审校

(第二军医大学长海医院 血管外科, 上海 200433)

摘要

长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA, 他们可以在表观遗传、转录和翻译水平上调节基因的表达, 并协调和整合多种信号通路参与细胞的分化、增殖、稳态和器官发育。研究表明, lncRNA 可能通过调节血管平滑肌细胞、内皮细胞的增殖、迁移、凋亡等, 从而对预防和减少血管系统疾病的发生起到作用。笔者就 lncRNA 与血管疾病关系及机制研究进展予以综述。

关键词

血管疾病; RNA, 长链非编码; 综述文献
中图分类号: R654.3

Research progress in action mechanisms of lncRNAs in vascular diseases

MA Xiang, OUYANG Yaoming, JING Zaiping, ZHOU Jian

(Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNAs with a length more than 200 nucleotides. They regulate gene expressions at epigenetic, transcriptional, and translational levels, and coordinate and integrate multiple signaling pathways involving cellular differentiation, proliferation, homeostasis and organ development. Researches showed that lncRNAs may play a role in preventing and reducing the occurrence of vascular diseases by regulating the proliferation, migration and apoptosis of vascular smooth muscle cells and endothelial cells. Here, the authors address the research progress in relationship between lncRNAs and vascular diseases as well as the mechanisms.

Key words

Vascular Diseases; RNA, Long Noncoding; Review
CLC number: R654.3

血管疾病是威胁人类健康的最重要疾病之一。根据世界卫生组织的统计, 每年约有 1 750 万患者死于血管疾病, 占全球死亡例数的 31%^[1], 其中绝大多数患者死于中风和冠心病。在西方国家

约有 1/4 人口患有某种形式的血管疾病或中风后遗症, 包括动脉瘤、周围动脉闭塞性疾病、血管性痴呆、肺动脉高压和静脉疾病^[2]。在中国, 随着社会经济的发展, 生活方式发生了变化, 人口老龄化及城镇化进程的加速, 使血管疾病危险因素流行趋势愈发明, 血管疾病的发病率持续增加。

血管作为人类的重要器官, 在输送氧气和营养物质到身体的各个部分的同时也能滋生许多疾病。血管生长不足通常会发生缺血性疾病, 如心肌梗死, 中风等, 而血管过度生长则会促进肿瘤、炎症和眼底血管增生等的发生^[3]。血管的生长

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81570425; 81273522)。

收稿日期: 2016-09-21; 修订日期: 2016-11-13。

作者简介: 马骧, 第二军医大学长海医院硕士研究生, 主要从事血管外科方面的研究。

通信作者: 周建, Email: zhoujian1-2@163.com

和衰退主要与血管平滑肌细胞、内皮细胞的功能改变,如增殖、迁移、凋亡有关。近年的研究表明,有很多分子对血管细胞生长功能具有调节功能,因此,具有血管生成调节功能的分子被认为是潜在治疗新生血管性疾病的靶标。

人类基因组测序显示仅有2%的基因编码蛋白质,超过90%的基因转录为RNA,但并未编码蛋白质^[4]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在2002年首次由Okazaki^[5]在小鼠的DNA转录产物中发现。以往的研究^[6-8]发现lncRNA与癌症的发展可能相关,但其在心血管疾病中的作用尚不明确^[9]。本文主要结合lncRNA的概念及功能机制,探讨lncRNA在血管细胞机制研究中的最新进展。

1 lncRNA 定义

非编码RNA根据其核苷酸长度可以大体上分为两大类,<200核苷酸(nt)者叫小非编码RNA(small noncoding RNA),>200 nt者叫长链非编码RNA^[10-11]。lncRNA起初被认为是基因组转录的“噪音”,是RNA聚合酶II转录的副产物,不具有生物学功能。然而,近年的研究表明,lncRNA可以从表观遗传、转录、转录后等多水平调控基因表达^[12-14],其功能包括染色质修饰、增强子样功能、RNA剪接功能、构建细胞结构、X染色体失活和基因组印记等^[15-22]。另外,lncRNA还在多种生物学过程中也发挥着重要作用,如细胞的分化、增殖、凋亡、侵袭和诱导多能干细胞的重编程等^[23-26]。

2 lncRNA在血管中的调控机制

2.1 lncRNA调控细胞增殖

lncRNA可调控血管平滑肌细胞的增殖。Ballantyne等^[27]通过RNA测序,从人正常大隐静脉血管平滑肌细胞和被白介素1 α 、血小板源性生长因子刺激的平滑肌细胞中,筛选出300多个差异表达的lncRNA,并在其中选取了一个新发现的lncRNA(Ensembl:RP11-94A24.1),命名为lncRNA SIMLR,通过上调、敲低lncRNA SIMLR,他们发现该lncRNA具有增加细胞增殖的功能,其表达可受白介素1 α 及血小板源性生长因子的调节。在人类样品中,观察到lncRNA SIMLR在不稳定动脉粥样硬化斑块中的表达增加,同时在高血浆C-反应蛋白患者血浆中检测到lncRNA SIMLR的水平升高。提示调控lncRNA SIMLR可能

作为一种降低血管病变的治疗策略。

2.2 lncRNA调控细胞凋亡

Wu等^[28]在ApoE-/-小鼠的粥样斑块中发现lncRNA-p21低表达,随后分别抑制其在小鼠巨噬细胞和人血管平滑肌细胞中的表达,发现细胞增殖增加,而敲低了lncRNA-p21后,细胞凋亡减少。由此可以推断,lncRNA-p21具有抑制细胞增殖和诱导凋亡的作用。他们通过全基因组分析发现,lncRNA-p21可以抑制调节很多p53靶点。p53是一种转录因子,可调节各种基因的表达,是细胞周期和凋亡控制中的重要分子,p53的失活可刺激动脉粥样硬化的发展。lncRNA-p21本身亦是p53的转录靶点之一,可以一定程度的增强p53的转录活性。因此lncRNA p21可能作为治疗动脉粥样硬化和相关的心血管疾病的靶标。

血管内皮细胞,位于血管最内面,极易受到刺激,其凋亡与许多心血管疾病密切相关^[29],如动脉硬化、血栓形成和斑块侵蚀等。Wei等^[30-31]研究发现6-氨基-2,3-二氢-3-羟甲基-1,4苯并恶嗪(ABO)可以提高人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)的活性,并在ApoE-/-小鼠中发现ABO可以有效抑制氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞凋亡。于是他们进一步利用ABO处理的内皮细胞进行基因芯片筛选,发现lncRNA LOC100129973表达明显上调。通过细胞活力检测、Western blot等实验表明该lncRNA可以抑制内皮细胞的凋亡。通过机制研究,发现该lncRNA可作为miR-4707-5p和miR-4767的内源性RNA海绵,激活两个内皮细胞凋亡抑制分子API5和BCL2L12来发挥作用。提示lncRNA LOC100129973可作为提高内皮细胞功能和治疗凋亡相关血管疾病的靶标。

lncRNA牛磺酸上调基因1(TUG1),最初被认为在光感受器形成和视网膜发育中起到关键作用^[32]。近年来,大量证据^[33-35]显示lncRNA TUG1表达失调可能参与了一些癌症的发展,如非小细胞肺癌,膀胱癌,骨肉瘤和黑色素瘤。Chen等^[36]在进行丹参醇减少内皮细胞凋亡机制研究时发现,丹参醇可以通过降低lncRNA TUG1表达进而提高miR-26a的表达。而miR-26a可通过靶向调控TRPC6来防止内皮细胞凋亡^[37]。从而表明了lncRNA TUG1在治疗动脉粥样硬化病变中的治疗潜力。

2.3 lncRNA调控细胞迁移

转移相关肺腺癌转录物1(MALAT1),又称核富集常染色体转录产物2(NEAT2),是高度保守的lncRNA,转录子大小为8.7 kb,位于染色体

11q13。Michalik等^[38]研究发现MALAT1在内皮细胞中高表达，利用siRNA沉默MALAT1可以诱导细胞基底萌芽和迁移，而血管内皮细胞增殖被明显抑制。体内实验证实基因敲低MALAT1可抑制内皮细胞增殖，而体外实验中沉默MALAT1可使内皮细胞表型平衡从增殖转向迁移。

3 lncRNA与血管疾病相关联

3.1 心肌肥厚

Li等^[39]通过对主动脉弓缩窄小鼠的肥厚心肌标本进行基因芯片筛查，发现lncRNA BC088254在组织中高表达，通过实验验证其可能在小鼠心肌肥厚的发生中发挥重要作用，此外运用共表达网络分析发现lncRNA BC088254可能与phb2关联，但其中具体的关系还不清楚。

3.2 心脏肥大

心脏肥大可引起多种心脏疾病导致心脏衰竭和猝死。Jiang等^[40]在肥大心脏和心肌细胞中发现lncRNA-ROR的表达显著增加，其下调减弱了心肌肥大反应。此外，lncRNA-ROR的表达与miR-133负相关，miR-133的表达在敲低lncRNA-ROR时增加。而miR-133的过表达防止了在用去肾上腺素处理的心肌细胞中lncRNA-ROR的升高和ANP、BNP的重新表达。从而发现lncRNA-ROR可通过与miR-133的相互作用促进心脏肥大。

3.3 洛伊迪茨综合征 (Loeys-Dietz syndrome, LDS)

洛伊迪茨综合征是一种常染色体显性遗传性结缔组织疾病，多数患者会发展为主动脉瘤。Bo等^[41]发现lncRNA AK056155在正常人和洛伊迪茨综合征患者的外周血循环内皮细胞中存在差异表达，且该lncRNA在主动脉瘤患者中也呈过表达。通过研究他们发现该lncRNA的表达可被TGF- β 1增强，而在结合PI3K抑制剂(LY294002)或Akt抑制剂(GDC-0068)后，该lncRNA的表达又会减少。结果显示，lncRNA AK056155在洛伊迪茨综合征中通过AKT/PI3K信号通路发挥作用，其可作为一个可能的靶标用以预防洛伊迪茨综合征进一步发展为主动脉瘤。

综上，lncRNA可以在表观遗传、转录和翻译等水平上调节基因的表达，并协调和整合多种信号通路参与细胞的分化、增殖、平衡和器官发育。血管疾病的发生、发展主要与血管平滑肌细胞、内皮细胞的功能改变有关，而lncRNA

可以对血管平滑肌细胞、内皮细胞功能进行调节，如lncRNA SMILR调控平滑肌细胞的增殖、lncRNA-p21调控平滑肌细胞的凋亡、lncRNA MALAT1调控细胞迁移等。

目前，虽然尚有很多关于lncRNA与血管疾病机制的关键问题仍未得到解答，但已有研究表明lncRNA对于血管疾病的发生发展起着至关重要的作用，此外，lncRNA可能成为血管疾病诊疗和预后的生物学标志。由于lncRNA研究技术仍不成熟，并且lncRNA结构复杂、功能多样，因此在血管疾病发生发展中lncRNA的具体作用机制也还不清楚，未来还要继续深入研究lncRNA，如针对它作为靶点研发预防或治疗血管疾病的药物，以将其运用到临床诊疗中去。

参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
- [2] Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(13):1610-1619.
- [3] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis[J]. *Cell*, 2011, 146(6):873-887.
- [4] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):339-346.
- [5] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs[J]. *Nature*, 2002, 420(6915):563-573.
- [6] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6):1298-1307.
- [7] Chen G, Wang Z, Wang D, et al. LncRNADisease: a database for long-non-coding RNA-associated diseases[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue):D983-986.
- [8] 帅勇锋, 占大钱, 王小军, 等. LncRNA SNHG15在甲状腺癌细胞中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1590-1595. Shuai YF, Zhan DQ, Wang XJ, et al. Expression and action of LncRNA SNHG15 in thyroid cancer cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(11):1590-1595.
- [9] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(6):354-361.
- [10] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(Spec No 1):R17-29.
- [11] Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10:38. doi: 10.1186/1476-4598-10-38.
- [12] Hung T, Chang HY. Long noncoding RNA in genome regulation:

- prospects and mechanisms[J]. *RNA Biol*, 2010, 7(5):582-585.
- [13] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(19):3723-3730.
- [14] Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs[J]. *Science*, 2012, 338(6113):1435-1439.
- [15] Terranova R, Yokobayashi S, Stadler MB, et al. Polycomb group proteins Ezh2 and Rnf2 direct genomic contraction and imprinted repression in early mouse embryos[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(5):668-679.
- [16] Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation[J]. *Mol Cell*, 2008, 32(2):232-246.
- [17] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells[J]. *Cell*, 2010, 143(1):46-58.
- [18] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):120-124.
- [19] Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, et al. Control of RNA processing by a large non-coding RNA over-expressed in carcinomas[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(4):671-676.
- [20] Hirose T, Virnicchi G, Tanigawa A, et al. NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(1):169-183.
- [21] Heard E, Rougeulle C, Arnaud D, et al. Methylation of histone H3 at Lys-9 is an early mark on the X chromosome during X inactivation[J]. *Cell*, 2001, 107(6):727-738.
- [22] Reik W, Murrell A. Genomic imprinting. Silence across the border[J]. *Nature*, 2000, 405(6785):408-409.
- [23] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell*, 2011, 147(2):358-369.
- [24] Keniry A, Oxley D, Monnier P, et al. Th H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(7):659-665.
- [25] Khaïtan D, Dinger ME, Mazar J, et al. Th melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11):3852-3862.
- [26] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12):1113-1117.
- [27] Ballantyne, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth Muscle Enriched Long Non-Coding RNA (SMILR) Regulates Cell Proliferation[J]. *Circulation*, 2016, 133(21):2050-2065.
- [28] Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. *Circulation*, 2014, 130(17):1452-1465.
- [29] Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis?[J]. *Eur Cytokine Netw*, 1998, 9(4):697-698.
- [30] Liu X, Zhao J, Xu J, et al. Protective effects of a benzoxazine derivative against oxidized LDL-induced apoptosis and the increases of integrin beta4, ROS, NF-kappaB and P53 in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(10):2896-2900.
- [31] Lu W, Huang SY, Su L, et al. Long Noncoding RNA LOC100129973 Suppresses Apoptosis by Targeting miR-4707-5p and miR-4767 in Vascular Endothelial Cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21620. doi: 10.1038/srep21620.
- [32] Young TL, Matsuda T and Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina[J]. *Curr Biol* 2005; 15: 501-512.
- [33] Han Y, Liu Y, Gui Y, et al. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5):555-559.
- [34] Zhang EB, Yin DD, Sun M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1243. doi: 10.1038/cddis.2014.201.
- [35] Zhang Q, Geng P, Yin P, et al. Down-regulation of long non-coding RNA TUG1 inhibits osteosarcoma cell proliferation and promotes apoptosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4):2311-2315.
- [36] Chen C, Cheng G, Yang X, et al. Tanshinol suppresses endothelial cells apoptosis in mice with atherosclerosis via lncRNA TUG1 up-regulating the expression of miR-26a[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7):2981-2991.
- [37] Zhang Y, Qin W, Zhang L, et al. MicroRNA-26a prevents endothelial cell apoptosis by directly targeting TRPC6 in the setting of atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2015; 5:9401. doi: 10.1038/srep09401.
- [38] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1389-1397.
- [39] Li X, Zhang L, Liang J. Unraveling the Expression Profiles of Long Noncoding RNAs in Rat Cardiac Hypertrophy and Functions of lncRNA BC088254 in Cardiac Hypertrophy Induced by Transverse Aortic Constriction[J]. *Cardiology*, 2016, 134(2):84-98.
- [40] Jiang F, Zhou X, Huang J. Long Non-Coding RNA-ROR Mediates the Reprogramming in Cardiac Hypertrophy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0152767. doi: 10.1371/journal.pone.0152767.
- [41] Yu B, Liu L, Sun H, et al. Long noncoding RNA AK056155 involved in the development of Loeys-Dietz syndrome through AKT/PI3K signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):10768-10775.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 马骧, 欧阳尧明, 景在平, 等. lncRNA在血管疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(12):1792-1795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020

Cite this article as: Ma X, Ouyang YM, Jing ZP, et al. Research progress in action mechanisms of lncRNAs in vascular diseases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(12):1792-1795. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.020