

非编码 RNA 在肺动脉高压中的作用

徐 艺^{1,2},于 锋²,刘 云^{1*}

(¹连云港市第一人民医院药学部,连云港 222002;²中国药科大学基础医学与临床药学院,南京 211198)

摘要 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类具有多种功能而不翻译蛋白质的 RNA。它包括 microRNA、lncRNA、ceRNA 等。ncRNA 主要通过表观遗传学在基因转录过程中对其表达进行调控。近年大量研究发现 ncRNA 可以引起多种疾病,如心血管疾病、肿瘤、肺动脉高压 (PAH) 等。本文对 ncRNA 在 PAH 形成过程中的作用相关研究进展作综述,以期为肺动脉高压的治疗提供理论依据。

关键词 非编码 RNA; 肺动脉高压; 发病机制

中图分类号 Q789 文献标志码 A 文章编号 1000–5048(2019)01–0107–06

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20190115

引用本文 徐艺,于锋,刘云. 非编码 RNA 在肺动脉高压中的作用 [J]. 中国药科大学学报,2019,50(1):107–112.
Cite this article as: XU Yi,YU Feng,LIU Yun. Role of non-coding RNA in pulmonary arterial hypertension [J]. J China Pharm Univ,2019,50(1):107–112.

Role of non-coding RNA in pulmonary arterial hypertension

XU Yi^{1,2}, YU Feng², LIU Yun^{1*}

¹Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002;

²School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Non-coding RNA (ncRNA), a group of RNAs including microRNA, lncRNA, ceRNA, etc., has multiple functions without protein-coding. It can regulate gene expression through epigenetics by various aspects such as transcription and post-transcription regulation. Recently, a large number of studies have found that ncRNA can cause a variety of diseases, such as cardiovascular disease, cancer, pulmonary arterial hypertension (PAH) and so on. This paper reviews the research progress on the role of ncRNA in PAH formation to provide theoretical foundation for the treatment of PAH.

Key words non-coding RNA; pulmonary arterial hypertension; pathogenesis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31871155) and the Young Talent Project of the First People's Hospital of Lianyungang (No. 1701)

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是肺高血压疾病的一个分支,其组织学特征是肺小动脉血管收缩、肺动脉重构,进而形成丛状病变,其临床治疗效果不佳^[1–2]。PAH 诊断的标准为静息时右心导管测得平均肺动脉压 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg、肺毛细血管楔压 (pulmonary artery wedge pressure,

PAWP) ≤ 15 mmHg 且肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) $> 2.4 \times 10^{-3}$ kg·m·cm⁻⁵/s 的血流动力学状态,同时排除肺部疾病、慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thrombo embolic pulmonary hypertension, CTEPH) 及其他不明原因的肺高血压 (pulmonary hypertension, PH)^[3]。PAH 的发生发展与多条信号通路及转录因子有关,包括:

收稿日期 2018-10-31 *通信作者 Tel:18961320093 E-mail:yunliu211315@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 31871155); 连云港市第一人民医院青年英才基金资助项目 (No. 1701)

HIF-1、NOTCH、BMPR2、STAT3 等^[4]。尽管近年来在治疗方面有所进步,但是患者的生存率仍低下,寻找新的治疗方法和治疗药物仍然是 PAH 患者的迫切需求。

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是 mRNA 上大量的不能作为翻译模版的转录产物^[5-6]。基于分子大小、形状和功能将其分为核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA)、转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、微小 RNA (micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)、循环 RNA (circular RNA, circRNA)、小核 RNA (small nuclear RNA, snRNA) 等^[7]。有证据表明,ncRNA 主要通过表观遗传学在基因转录过程中或在转录后对其进行表达进行调控,由此参与 PAH 的发生和发展,并且在多学科多领域都具有活跃的功能。

本文从 ncRNA 中挑选研究比较成熟的 miRNA、lncRNA、ceRNA 及 circRNA, 阐述其对肺动脉高压形成机制的影响,希望为肺动脉高压的治疗找寻新的思路。

1 miRNA 在 PAH 中的作用

miRNA 是一类内生的、长约 22 个核苷酸的非编码小 RNA^[8]。miRNA 与目标 mRNA 通过两种方式发生作用:一是其与目标 mRNA 的 3' 非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 不完全互补配对,使得 miRNA 可以与多个不同的 mRNA 发生作用,影响基因的翻译过程和蛋白表达水平,但对 mRNA 的稳定性没有影响^[9];二是 miRNA 和目标 mRNA 完全互补配对,导致目标 mRNA 在互补区特异性基因断裂,导致基因沉默。miRNA 通过与目标 mRNA 的相互作用,参与多种组织及细胞的生理过程,包括发育、分化、增殖、细胞死亡及代谢等,同时也对许多疾病的发生发展产生影响^[10]。近年,大量研究表明肺血管中 miRNA 在维持肺动脉稳态中有重要作用,并且相关 miRNA 与 PAH 的多条致病机制有关^[11]。

1.1 miRNA 与 PAH 相关的缺氧致病机制

研究表明,慢性缺氧可造成肺血管异常收缩及肺动脉压力升高,并进一步导致肺血管结构发生变化并逐渐导致肺血管重塑^[12],而肺血管的重塑导致肺血管壁增厚,又进一步加重肺部缺氧。虽然缺

氧性肺动脉血管重塑的分子和细胞机制还不清楚,但已经有研究表明 miRNA 在肺血管平滑肌细胞 (pulmonary vascular smooth muscle cells, PAsMCs) 再生导致的肺血管重塑机制中起着关键作用。

有研究显示,miR-210 在 PAH 形成过程中参与了 PAsMCs 的增殖作用。研究发现 miR-210 在慢性缺氧诱导的 PAH 的小鼠肺组织中被激活。另外,miR-210 通过调节转录因子 E2F3 (transcription factor E2F3) 发挥对人 PAsMCs 促增殖的作用,而 miR-210 自身的转录依赖于缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)^[13]。HIF-1 是一个转录因子,在缺氧条件下 HIF-1 可稳定表达,其在血管生成、细胞存活、葡萄糖代谢、细胞入侵和转移中扮演重要角色^[14]。总之,miR-210 诱导肺动脉平滑肌细胞抗凋亡作用,促进了肺血管重塑,或许抑制 HIF-1 和 miR-210 可以作为缓解 PAH 的一种治疗途径。

miR-138 在 PAH 的进程中参与了 PAsMCs 的增殖分化和抗细胞凋亡作用。钾离子通道亚家族 (potassium channel subfamily K-1, TASK1) 在人肺动脉平滑肌细胞中表达,并且参与缺氧肺动脉高压。研究中使用 miR-138 的模拟物和抑制剂以及 TASK-1 的抑制剂 (A293) 验证 PAH 中他们的作用。研究表明, HIF-1α 引发 miR-138 通过目标基因 TASK1 促进了人 PAsMCs 的细胞增殖和线粒体去极化作用^[15]。

miR-206 也在 PAH 中参与 PAsMCs 的细胞增殖,可能是早期低氧诱导 PAH 的触发因素。HIF-1 和它的调节者 Fhl-1 在低氧诱导的 PAH 中扮演着重要的角色。FHL-1 (four and a half LIM domain 1, FHL-1) 在平滑肌分化、迁移过程中起到调节作用。miR-206 通过 HIF-1α/FHL-1 途径,促进了 PAsMCs 的细胞增殖^[16]。

miR-328 过表达能减轻肺动脉血管收缩^[17]。miR-328 促进 PAsMCs 的凋亡作用来减轻肺动脉的重塑。miR-328 通过结合 L-型钙通道的 3'-UTR 抑制 L-型钙通道表达。进一步研究证实了 L-型钙通道和胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) 的转录抑制有关。这些结果表明,miR-328 是一种重要的保护因子,通过调节低氧肺动脉高压的多个基因目标,在肺动脉高压收缩和重构中起着重要保护作用。

1.2 miRNA 与 PAH 相关的 BMPRII 机制

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)在许多生理过程中起到调节作用。BMP 有超过 30 多种成员,而 BMP4 被认为是调节细胞增殖和迁移,调控肺动脉重塑的最重要的因子^[18]。BMPRII 是一种位于细胞膜上的丝氨酸/苏氨酸的受体,其对于胚胎形成、发展以及成熟组织的内稳态有非常重要的作用。骨形态蛋白受体 II 型(BMPRII)的失调表达是肺动脉高压的一个病理特征。超过 70% 的遗传性 PAH 和 20% 的特发性的 PAH 表现为 BMPRII 杂合突变。BMPRII 通过磷酸化来激活 BMPRI,被激活的 BMPRI 通过 SMAD(small mothers against decapentaplegic, SMAD)1/5/8 转录因子的磷酸化作用将信号传播到细胞内^[19]。

miR-17/92 基因(C13orf25)的启动子区域中发现了一个高度保守的信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)的结合位点,白细胞介素-6(IL-6)通过这个独特的区域提高了 C13orf25 的转录。IL-6 信号主要是由 STAT3 介导的,STAT3 的持续激活会导致 BMPRII 的蛋白质表达被抑制^[20]。另外,miR-17/92 从基因簇成员 miR-20a 被拮抗之后,BMPRII 表达增加,并且抑制血管重塑的形成。综上所述,miR-17/92-BMPRII 途径为肺动脉高压发展中 BMPRII 的缺失提供了合理的解释^[21]。

1.3 miRNA 参与 PAH 相关的 Notch 信号途径

Notch 信号通路在细胞的增殖、凋亡和分化过程中起着关键作用,在生物进化过程中高度保守^[22]。Notch 受体信号与维持平滑肌细胞的增殖及其平滑肌细胞状态有关。肺动脉平滑肌细胞中过度表达 Notch3 是人类肺动脉高压的特点之一。从 Notch3 受体发出的信号,通过转录因子 HES-5 蛋白质抑制平滑肌细胞的增殖,并转移到未分化的平滑肌细胞表型,这些结果表明,Notch3-Hes-5 信号通路对肺动脉高压的发展至关重要,并为治疗干预提供了目标途径^[23]。

miR-124 直接调节肺动脉高血压/特发性肺动脉高压纤维母细胞的单核细胞趋化蛋白-1(PTBT1)表达。miR-124 对成纤维细胞增殖的影响是通过其直接结合到 PTBT1 的 3'-UTR 以及随后其对 Notch1/p27Kip1 信号的调控作用。组蛋白

脱乙酰酶(HDAC)抑制了 miR-124 的表达,并通过 HDAC 抑制剂治疗高血压成纤维细胞,增加了 miR-124 的表达,减少了增殖和 PTBT1 的产生^[24]。miR-124 表达的稳定减少导致了高血压肺外成纤维母细胞的表观遗传重组、高度增殖、迁移和炎症表型^[25]。因此,用于恢复 miR-124 功能的治疗方法,包括 PTBT1 抑制剂,可能成为治疗 PAH 的新思路和新方法。

1.4 miRNAs 与 PAH 相关的 STAT 通路

STAT 蛋白家族对多种细胞功能具有调节作用。STAT 家族包括 7 种亚型(STAT1-4、5A、5B 和 6),其中 STAT3 在 PAH 形成中具有重要作用。STAT3 能以磷酸化形式激活细胞因子调节各种目标基因的表达,包括细胞周期调控因子、血管生成因子和抗凋亡基因等,并促进 PAH 的发生。

miR-204 异常表达与 PAH 发生发展过程中 STAT3 的不适当激活相关。1,25(OH)₂D₃ 通过 miR-204、P21 和 SMAD2 的诱导表达,使得低氧诱导肺高压的增殖和迁移减少了,这与重组人转化生长因子 β 受体-2(Tgfb2r2)、Sma 和 Smad7 的抑制表达有关。此外,荧光素酶的报告分析发现 Tgfb2r2 是 miR-204 的直接目标。对 miR-204 的过度表达和对 Tgfb2r2 的抑制将增强 1,25(OH)₂D₃ 的效果。目前的研究结果表明,1,25(OH)₂D₃ 是一种很有前途的治疗方法^[26]。另外,有研究表明 STAT3 的激活可抑制 miR-204 的表达,而 miR-204 直接抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶-2(SHP-2),因此 STAT3 通过下调 miR-204 的表达解除了对 SHP-2 的表达抑制,从而激活病毒癌基因 Src 激酶和 T 细胞激活的核因子(NFAT),而 NFAT 和 SHP-2 对 PAMCs 均有促增生和抗凋亡的作用^[27]。

另外,如前所述,miR-17/92 簇参与了 BMPRII 的表达调控,这一调控作用亦通过 STAT3 通路实现。

2 lncRNA 在 PAH 中的调节作用

lncRNA 是在真核生物中发现的一类长度大于 200 nt 的非编码 RNA 分子,具有 mRNA 样结构^[28]。lncRNA 可以通过剪接形成与启动子具有结合能力的 polyA 尾,参与分化过程中基因的动态表达。lncRNA 生物学的功能包括:保护染色体完整性、维持基因组结构、在 X 染色体活性、印痕、

转录、翻译和表观遗传调节方面的不同结构和管理作用^[29–30]。

2.1 lncRNA 在 PAH 中的作用

血管平滑肌细胞从分化表型向增殖表型的转变促成了很多血管性疾病。

研究发现缺氧导致一些 lncRNAs (IGF2-AS、OIP5-AS1、TERC) 的表达下调了,而 LUCAT、MALAT1、MIAT、NEAT1、ST7-AS1、ST7-AS2 的表达上调了^[31]。LncRNA CHRF 作为内源状海绵体 miR-489 提供者^[32],下调了 miR-489 的表达,并且调节了髓样分化因子 Myd88 的表达。

自噬是一种高度保守的复杂分解代谢过程,大约有 30 个自噬相关蛋白(ATGs)以及各种信号通路参与其中。在这些蛋白中,自噬相关蛋白 7 (ATG7)起着至关重要的作用。自噬影响血管平滑肌细胞的许多功能,包括增殖、迁移、收缩、松弛和分化。自噬也可能调节血管平滑肌细胞表型转换。LncRNA APF 作为 miR-188-3p 海绵体的提供者,不但减少了 ATG7 的退化,同时也影响 ATG7 在调节自噬和心肌梗塞方面的作用。

肺腺癌转移因子(MALAT1)的低表达影响平滑肌细胞的增殖^[33]。血小板衍生生长因子(PDGF)引起细胞的增殖和迁移可以通过 MALAT1 的敲除进行抑制。PDGF 引起的细胞吞噬也可以因为 MALAT1 的敲除而抑制。

通过对 5 位 CTEPH 患者和健康人 lncRNA 表达图谱的对比发现,在 185 个 lncRNA 中,只有小部分的 lncRNA 发生了明显的上调或者下调。LncRNA NR_036693 是一个 5 255 bp 人类 C 型凝集素家族 2 转录变异体 6,这个基因编码了一系列自然杀伤细胞受体 C-型凝集素家族,该家族可以导致肺动脉高压。NR_027783 是一个 1 199 bp 来自于人类亚精胺 N1 乙酰转移酶 1(SAT1)的转录变异本 2,该基因编码乙酰转移酶家族的成员,是多胺代谢中的限速酶。很多研究表明,药理学上,聚胺调控通路是肺动脉高压治疗领域的靶点。最后, NR_033766 是一个 6 384 bp 来自人类叉头家族 P2(FOXP2)转录变异本 7,叉头家族基因参与胚胎发育过程中控制速度和语言的大脑区域的发育。另外,FOXP2 可能和一系列的生物通路和级联有关,而且影响语言的发育。

人母系表达基因 (MEG3) 位于人类基因组

14q32.3 染色体^[34],是属于 DLK1-MEG3 基因上的一种印记基因^[35]。研究发现敲除 MEG3 可以影响人肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,上调细胞 S 期和 G₂/M 期的细胞比例。这个过程可能直接或者间接影响了 PCNA 和 Cyclin 蛋白家族。进一步研究发现 MEG3 依靠调节 miR-21 的表达来发挥其作用,另外研究发现 MEG3 通过 miR-21/PTEN 在正常组和缺氧组肺动脉平滑肌细胞中都扮演重要的角色^[36]。

3 其他 ncRNA 在 PAH 中的调节作用

3.1 circRNA 在 PAH 中的调节作用

近年来发现,在真核多细胞生物中还存在一类数量众多的非编码 RNA,即 circRNA。最初,circRNAs 被认为是无功能的普通拼接处理的副产品。到目前为止关于 circRNAs 的研究还没有完全阐明。一些 circRNAs 已经被证明可以转化为蛋白质。有研究利用微阵列分析来确定小鼠肺组织中 circRNAs 的表达谱,并确定了 23 个显著的升高和 41 个显著下降的 circRNAs^[37]。Circznf609 可以被翻译成一种特殊控制的小蛋白质促进平滑肌细胞的增殖^[38]。这些独特的 circRNAs 为理解各种疾病的生物机制带来了新的视角,包括心血管疾病、肿瘤、神经障碍糖尿病等^[39]。

3.2 ceRNAs 在 PAH 中的调节作用

竞争性内源性 RNA (ceRNAs) 是一种新颖的基因调控因子,ceRNAs 之间通过共享的 miRNA 在许多疾病的进展中扮演重要角色。有一些 ceRNA 的干扰已经被证实了,比如 PTEN、FOXX1、AEG-1 等。PTEN 是一种有效的肿瘤抑制因子支配多个细胞过程,包括生存、增殖和能量代谢^[40]。星状细胞提升基因 1(AEG-1)具有调节血管生成的功能,在肿瘤发展过程中向上调节负责肿瘤的血管生成的相关蛋白^[41]。另外一些研究,比如 circRNA HRCR 和他的 ceRNA 伴侣可以抑制心脏肥大和心衰^[42–43]。

4 总结与展望

肺动脉高压(PAH)是一种严重危害人类生命的疾病,目前缺乏有效的治疗药物。对 PAH 的发病机制以及对潜在治疗目标的探究,仍是一个迫切的问题。ncRNAs 在 PAH 中的研究主要集中在 miRNA、lncRNA、cirRNA、rasRNA、ceRNA,其他

ncRNA与PAH的作用研究很少,其他ncRNA也可能参与PAH相关疾病的发展。其中miRNA的研究相对成熟,其表达异常显然是与特定疾病相关,有可能成为PAH发生发展及在疾病诊断中生物标志物。但miRNA对目标mRNA的转录影响可以促进肺动脉高压的形成也可以抑制其形成,这需要更加深入的研究miRNA与其目标mRNA的相互作用,进一步筛选有潜力成为PAH诊断和治疗药物的miRNA。

参 考 文 献

- [1] Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease[J]. *Genome Med*, 2018, **10**(1):56.
- [2] Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study [J]. *Lancet*, 2012, **379**(9815):537–546.
- [3] Palazzini M, Dardi F, Manes A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease; analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, **20**(2):248–255.
- [4] Kim Y, Kim VN. MicroRNA factory: RISC assembly from precursor microRNAs[J]. *Mol cell*, 2012, **46**(4):384–386.
- [5] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, **17**(1):47–62.
- [6] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, **482**(7385):339–346.
- [7] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*, 2014, **157**(1):77–94.
- [8] Schuergers N, Mullineaux CW, Wilde A. Cyanobacteria in motion [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 2017, **37**:109–115.
- [9] Kiss T. Small nucleolar RNAs: an abundant group of noncoding RNAs with diverse cellular functions[J]. *Cell*, 2002, **109**(2):145–148.
- [10] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs[J]. *Science*, 2001, **294**(5543):853–858.
- [11] Flynt AS, Lai EC. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, **9**(11):831–842.
- [12] Huang B, Li H, Huang L, et al. Clinical significance of microRNA 138 and cyclin D3 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Res*, 2015, **193**(2):718–723.
- [13] Gou D, Ramchandran R, Peng X, et al. miR-210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, **303**(8):L682–691.
- [14] De la Garza MM, Cumpian AM, Daliri S, et al. COPD-Type lung inflammation promotes K-ras mutant lung cancer through epithelial HIF-1alpha mediated tumor angiogenesis and proliferation [J]. *Oncotarget*, 2018, **9**(68):32972–32983.
- [15] Liu JJ, Zhang H, Xing F, et al. MicroRNA138 promotes proliferation and suppresses mitochondrial depolarization in human pulmonary artery smooth muscle cells through targeting TASK1[J]. *Mol Med Rep*, 2018, **17**(2):3021–3027.
- [16] Yue J, Guan J, Wang X, et al. MicroRNA-206 is involved in hypoxia-induced pulmonary hypertension through targeting of the HIF-1alpha/Fhl-1 pathway [J]. *Lab Invest*, 2013, **93**(7):748–759.
- [17] Guo L, Qiu Z, Wei L, et al. The microRNA-328 regulates hypoxic pulmonary hypertension by targeting at insulin growth factor 1 receptor and L-type calcium channel-alpha1C[J]. *Hypertension*, 2012, **59**(5):1006–1013.
- [18] Sawada H, Saito T, Nickel NP, et al. Reduced BMPR2 expression induces GM-CSF translation and macrophage recruitment in humans and mice to exacerbate pulmonary hypertension [J]. *J Exp Med*, 2014, **211**(2):263–280.
- [19] Abbasi Y, Jabbari J, Jabbari R, et al. Exome data clouds the pathogenicity of genetic variants in pulmonary arterial hypertension [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2018, **6**(5):835–844.
- [20] Pickworth J, Rothman A, Iremonger J, et al. Differential IL-1 signaling induced by BMPR2 deficiency drives pulmonary vascular remodeling[J]. *Pulm Circ*, 2017, **7**(4):768–776.
- [21] Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway [J]. *Circ Res*, 2009, **104**(10):1184–1191.
- [22] Sosa Iglesias V, Giuranno L, Dubois LJ, et al. Drug resistance in non-small cell lung cancer: a potential for NOTCH targeting[J]. *Front Oncol*, 2018, **8**:267.
- [23] Li X, Zhang X, Leathers R, et al. Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Med*, 2009, **15**(11):1289–1297.
- [24] Wang D, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2014, **114**(1):67–78.
- [25] Sessa R, Hata A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases[J]. *Pulm Circ*, 2013, **3**(2):315–328.
- [26] Yu H, Xu M, Dong Y, et al. 1,25(OH)2D3 attenuates pulmonary arterial hypertension via microRNA-204 mediated Tgfb2/Smad signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, **362**(2):311–323.
- [27] Wang FE, Zhang C, Maminishkis A, et al. MicroRNA-204/211 alters epithelial physiology [J]. *FASEB J*, 2010, **24**(5):1552–1571.
- [28] Zhang Y, Zhang R, Luo G, et al. Long noncoding RNA SNHG1 promotes cell proliferation through PI3K/AKT signaling pathway

- in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, **9**(15):2713–2722.
- [29] Khorkova O, Hsiao J, Wahlestedt C. Basic biology and therapeutic implications of lncRNA [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **87**:15–24.
- [30] Johnsson P, Lipovich L, Grander D, et al. Evolutionary conservation of long non-coding RNAs, sequence, structure, function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1840**(3):1063–1071.
- [31] Deng L, Bradshaw AC, Baker AH. Role of noncoding RNA in vascular remodelling [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, **27**(5):439–448.
- [32] Zhang L, Wang Q, Wang F, et al. LncRNA LINC01446 promotes glioblastoma progression by modulating miR-489-3p/TPT1 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **503**(3):1484–1490.
- [33] Zhuo Y, Zeng Q, Zhang P, et al. Functional polymorphism of lncRNA MALAT1 contributes to pulmonary arterial hypertension susceptibility in Chinese people [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, **55**(1):38–46.
- [34] 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.
- [35] Zhu B, Gong Y, Yan G, et al. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes hypoxia-induced human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via repressing PTEN by sponging miR-21 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(3):2125–2132.
- [36] Leisegang MS, Fork C, Josipovic I, et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function [J]. *Circulation*, 2017, **136**(1):65–79.
- [37] Wang J, Zhu MC, Kalionis B, et al. Characteristics of circular RNA expression in lung tissues from mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Med*, 2018, **42**(3):1353–1366.
- [38] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis [J]. *Mol Cell*, 2017, **66**(1):22–37.
- [39] Shan K, Liu C, Liu BH, et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, **136**(17):1629–1642.
- [40] Saintigny P, Mitani Y, Pytynia KB, et al. Frequent PTEN loss and differential HER2/PI3K signaling pathway alterations in salivary duct carcinoma: implications for targeted therapy [J]. *Cancer*, 2018, **124**(18):3693–3705.
- [41] Ding Q, Chen Y, Dong S, et al. Astrocyte elevated gene-1 is overexpressed in non-small-cell lung cancer and associated with increased tumour angiogenesis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, **26**(3):395–401.
- [42] Wang K, Long B, Liu F, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223 [J]. *Eur Heart J*, 2016, **37**(33):2602–2611.
- [43] Wu Y, Tang TT, Zhu QH, et al. Mechanisms of miR-29a in migration and invasion of breast cancer MCF-7 cells *in vitro* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, **49**(3):348–353.

• 校园信息 •

中国药科大学首次荣获“中国产学研合作促进奖”

2019年1月6日,第十二届中国产学研合作创新大会在北京举行。大会以“加强产学研用深度融合 促进民营经济发展”为主题,十一届全国人大常委会副委员长陈至立、十二届全国政协副主席王钦敏、科技部部长王志刚及来自全国产学研界第一线的千余名代表汇聚一堂,学习贯彻习近平总书记在民营企业座谈会上的讲话精神,总结产学研、政金介、媒用协同创新经验,以产学研合作为突破口,发挥民营企业在科技创新的重要作用,促进和引领民营经济创新发展。

会议表彰了2018年在产学研合作、成果转化、军民融合、工匠精神等方面作出贡献的先进单位和个人。我校荣获2018年“中国产学研合作促进奖”,这是我校首次获此殊荣。

据悉,中国产学研合作创新成果奖是目前我国面向产学研协同创新的最高荣誉奖,由科技部和国家奖励办公室批准,国家发改委等24个“国”字头单位支持,中国产学研合作促进会设立和颁发。该奖设产学研合作突出贡献奖、产学研合作促进奖、产学研合作创新奖、产学研合作创新成果奖、产学研合作军民融合奖以及产学研合作工匠精神奖六类奖项。

(来源:科学技术处)