长链非编码RNAs在心肌纤维化中的研究进展

李小诗,吴循循,郑祖国,杨 华,李 萍*

(中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室,南京 210009)

摘 要 心肌纤维化是心脏疾病中普遍存在的一种病理变化。越来越多的研究表明,长链非编码RNAs(long noncoding RNAs,lncRNAs)在基因转录前后等多种途径参与心肌纤维化的发生与发展。本文综述了lncRNAs与DNA、RNA(miRNA、mRNA)和蛋白质之间的相互作用,总结了lncRNAs在心肌纤维化过程中对心脏细胞的形态结构、生化代谢、细胞外基质合成及降解的调节机制,并对lncRNAs作为生物标志物和治疗靶标的潜力进行了讨论。

关键词 lncRNAs;心肌纤维化;基因表达调控;生物标志物;治疗靶标

中图分类号 R966 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)06-0646-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200602

引用本文 李小诗,吴循循,郑祖国,等.长链非编码RNAs在心肌纤维化中的研究进展[J].中国药科大学学报,2020,51(6):646-654.

Cite this article as: LI Xiaoshi, WU Xunxun, ZHENG Zuguo, *et al*. Advances of long noncoding RNAs in myocardial fibrosis[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(6): 646-654.

Advances of long noncoding RNAs in myocardial fibrosis

LI Xiaoshi, WU Xunxun, ZHENG Zuguo, YANG Hua, LI Ping*

State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Accumulating studies have recently shown that long noncoding RNAs (lncRNAs) are involved in the initiation and progression of myocardial fibrosis, a common histological characteristic of heart conditions and prominent global health issues. LncRNAs are prominently served as regulatory molecules via interaction with DNA, RNA and proteins in transcriptional and post-transcriptional processes. They can change morphological structure and biochemical metabolism of cardiac cells and regulate homeostasis of the cardiac extracellular matrix. Therefore, lncRNAs show great potential as diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic targets for anti-fibrotic treatment.

Key words lncRNAs; myocardial fibrosis; gene expression regulation; biomarker; therapeutic target

心肌纤维化是一种常见于所有心脏疾病的病理现象,主要特征为细胞外基质(ECM)的过度沉积[1]。心肌纤维化破坏了正常的心肌结构,导致心肌功能紊乱,引起电活动和机械功能损伤,加速了心力衰竭的进程[2]。目前的治疗策略可以改善心衰患者的临床症状,但难以逆转心肌纤维化的病理进程,其严重程度又与患者的长期死亡率密切相关[3]。因此,对心肌纤维化的诊断、预防和治疗已成为改善心衰诊疗的重要目标[3]。

传统的生物学研究通常围绕中心法则展开,认为蛋白质是基因表达的主要调控者。但在过去20年中,人们发现了基因组非编码部分的调控潜能,这一发现提升了人们对复杂生物体发育和进化过程的认知水平。根据GENCODE Version 34平台数据显示,约42.1%的基因组被注释为非编码RNAs,其中29.6%为长链非编码RNAs。2014年,首个与心肌纤维化密切相关的lncRNA CHRF(cardiac hypertrophy-related factor)[4]被明确报道,沉默后可改善压力超负荷引起的心肌肥厚,经miR-489/MyD88轴抑制心肌纤维化。随后,研究者们发现越来越多的lncRNAs参与调控心肌纤维化的病理过程。因此,本文从lncRNAs的作用模式及其在心

收稿日期 2020-03-01 * **通信作者** Tel:13505142632 E-mail:liping2004@126.com

肌纤维化中发挥的生物学功能和诊治作用进行综述，为心肌纤维化的诊疗提供参考。

1　lncRNAs 的作用模式

LncRNAs 是一类长度大于 200 nt 的非蛋白编码 RNA，通常分为启动子上游转录本（PROMPTs）、增强子 RNAs（eRNAs）、基因间 lncRNAs（lincRNAs）、天然反义转录本（NATs）和由 RNA 非经典加工方式形成的 lncRNAs[5]。近年研究表明，无论 lncRNAs 所在基因座发生的转录相关行为还是 lncRNAs 作为 DNA 元件（如增强子或启动子）都可直接作用于靶基因的 DNA 序列。更重要的是，lncRNAs 序列本身可根据碱基配对的原则与 DNA 或 RNA 相互结合，也可识别特定的蛋白质并与之结合，进一步影响染色质重塑、转录、mRNA 稳定性、翻译和翻译后修饰等过程，直接或间接调控基因的表达[6-7]。当然 lncRNAs 也可能编码成特定的短肽，但是 lncRNAs 的翻译过程复杂，具体机制并不明晰，因此这方面的研究暂未应用到疾病治疗领域[8]。

1.1　lncRNAs 与 DNA 相互作用

LncRNAs 可以识别特定的染色质环境作用于 DNA，也可以直接与 DNA 结合形成双链或三链的核酸结构，从而调节邻近基因或远端基因的转录（如图 1-A 所示）[9]。lncRNAs 可以与单链 DNA 的碱基配对形成双链结构。早期研究证明二氢叶酸还原酶（DHFR）在成纤维细胞（CFs）中起调节细胞周期的作用[10]，DHFR 上游的 lncRNA 可与 DHFR 的启动子序列建立稳定的双链结构，阻碍启动子与转录因子 TFIIB 的结合，进而抑制 DHFR 基因的转录。此外，lncRNAs 也可以与双链 DNA 形成三链结构，如小鼠胚胎成纤维细胞中 pRNA（promoter-associated RNA）能与核糖体 DNA 的启动子区域形成三链结构，调节 DNA 甲基化[9]。

很多情况下，lncRNAs 对染色质的调控作用可能与自身的产物序列和空间结构无关，但与 lncRNAs 转录相关过程有关（如转录、剪切行为），或者 lncRNAs 所在基因座作为功能性 DNA 元件作用于邻近基因（如图 1-B，图 1-C 所示）[11]。在研究方法上，采用不同位置插入多聚腺苷酸化信号（pAS）、启动子区或序列突变的方法，逐步排除发挥作用的对象是否是 lncRNAs 序列本身。Engreitz 等[12]曾报道 linc131 的转录过程影响邻近基因 *Sfmbt2* 的染色质环境，限制了 *Sfmbt2* 启动子区的 H3K27me3，从而激活 *Sfmbt2* 的转录。由于 lncRNAs 功能的多样性，同一条 lncRNA 也可能存在不同的作用机制和生物学功能。Cao 等[13]提出 PVT1（plasmacytoma variant translocation 1）能通过 miR-128-3p/SP1-TGFβ1-Smad 轴调节心肌纤维化的病理进程，但 Jin 等[14]也曾报道 PVT1 的启动子与邻近基因 *MYC* 的启动子存在竞争性活化的作用，因此，PVT1 也可作为抑癌的 DNA 元件以调控 *MYC* 的转录。

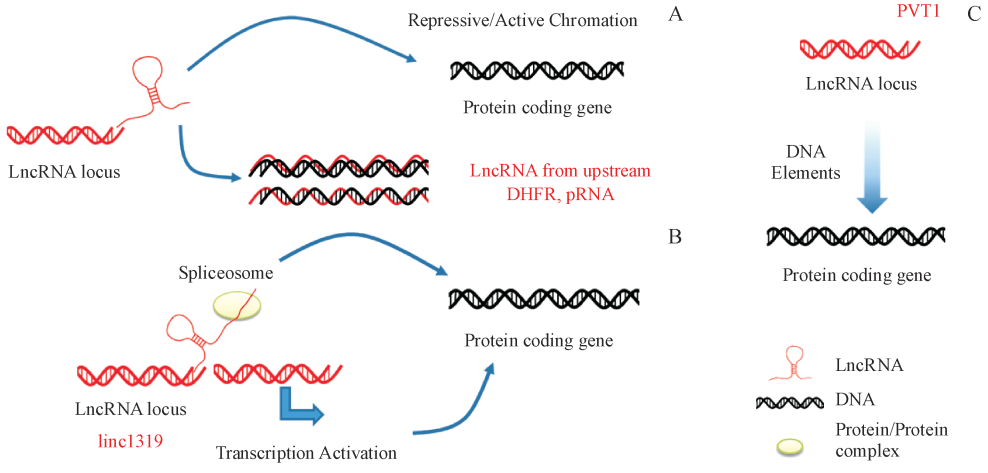

Figure 1　Mechanisms of lncRNA-DNA direct interactions

A: LncRNAs can recognize specific chromatin features or entangle DNA; B: Transcription or splicing of lncRNA locus can regulate gene expression; C: LncRNA locus can act as DNA regulatory elements

1.2 lncRNAs与RNA相互作用

定位于细胞质的lncRNAs可与RNA发生直接的相互作用,此类RNA主要包括微小RNAs(microRNAs/miRNAs)和mRNAs。lncRNAs主要通过这4种调控模式与RNA互作(如图2所示)[15]:(1) lncRNAs与miRNAs共表达,两者呈正向调控关系;(2)作为miRNAs的"海绵",阻碍miRNAs与mRNAs的结合,从而上调mRNAs的水平;(3)与miRNAs竞争性结合mRNA,抑制miRNAs对mRNA的调控;(4)在没有miRNA的参与下,与mRNAs直接结合。

当lncRNAs与miRNAs共表达时,lncRNAs有可能作为miRNAs的前体发挥作用(如图2-A所示)。Morgoulis等[16]发现H19可作为miR-675-3p和miR-675-5p的前体。在纤维化相关疾病中,可以通过沉默H19,下调miR-675表达,从而降低肌球蛋白重链和肌钙蛋白水平,改善肌营养不良症模型小鼠的ECM沉积程度。

当lncRNAs存在miRNAs应答元件(MRE)时,会通过碱基配对的方式作为海绵,吸附特定的miRNAs(如图2-B所示)。目前,大多数与心肌纤维化相关的lncRNAs以海绵模式发挥作用。这类lncRNAs主要对miRNAs具有抑制作用,但两者的作用有时也是双向的。例如,Malat1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1)作为miR-181a海绵,在Argonaute 2作用下形成核内沉默复合物,下调miR-181a的水平;当miR-181a过表达时,会导致Malat1的加速降解[17]。然而,同一条lncRNA可能拥有不止一个MRE(如图2-B_1所示),这也意味着同一条lncRNA可能同时影响不同的病理变化。如过量的MIAT(myocardial infarction associated transcript)可吸附miR-150-5p,上调miR-150-5p的靶mRNA P300,使ANP、BNP水平上升,从而加速了心肌细胞(CMs)的肥大[18]。当过量的MIAT吸附miR-24时,上调miR-24的靶基因Furin,直接激活TGF-β1信号通路,增强CFs的增殖能力,加速了ECM的沉积[19]。与此同时,不同的lncRNAs也可能通过吸附不同的miRNA靶向同一个mRNA(如图2-B_2所示)。除了上述的MIAT/miR-24/Furin mRNA机制之外,Malat1也可通过吸附miR-145靶向Furin mRNA[20]。

LncRNAs与miRNA可竞争性结合mRNAs的3′UTR区,使lncRNAs与mRNAs呈正向调控关系(如图2-C所示)。Yuan等[21]发现PXN-AS是由Paxillin基因座转录而成的反义lncRNA,含有exon4的PXN-AS与miR-24都可与PXN mRNA 3′UTR结合。因此,miRNA-24与Paxillin mRNA结合后,导致PXN mRNA降解,而PXN-AS可以保护PXN mRNA不被降解。

LncRNAs除了通过lncRNA-miRNA-mRNA轴间接调控mRNA之外,通常在lncRNAs顺式作用于邻近编码基因时,还可以在没有miRNA的参与下,直接与mRNA相互作用(图2-D所示)。Guo等[22]发现RASSF1-AS1(相关区域家族1A的反义lncRNA)序列可以与Rassf1a mRNA直接互补结合,RASSF1-AS1过表达后,Rassf1a mRNA水平不变,但阻断了Rassf1a的翻译过程,导致蛋白水平显著下调。原因是RASSF1-AS1与mRNA直接结合阻断其蛋白翻译过程。lncRNAs与mRNAs发挥作用,有时还需要蛋白分子的协作。例如,只有在HuR蛋白与*Safe*(*Sfrp2* antisense as fibrosis enhancer)-Sfrp2 mRNA形成复合体时,lncRNA safe的3′末端与Sfrp2 mRNA才能完全互补结合,影响Sfrp2的稳定性和水平,从而影响心肌成纤维细胞的转化、增殖等过程[23]。

在肿瘤相关报道中,lncRNAs对miRNA还存在另一种调控模式,即lncRNAs可在细胞核中与miRNA前体互作,从而影响miRNA的形成过程。如lncRNA CCAT2通过抑制pre-miR-145向细胞质转运,特异性抑制miR-145的成熟,并且在体外验证了CCAT2可阻断Dicer酶对pre-miR145的切割作用[24]。但此类作用模式在心肌纤维化领域中还未有报道,因此,在对相关lncRNAs的进行功能性研究时,可从多方面、多角度考虑。

1.3 lncRNAs与蛋白质相互作用

LncRNAs与蛋白质的相互作用模式主要有4种(如图3所示)[25]:(1)lncRNAs作为诱饵分子,与RNA结合蛋白RBPs相互结合,阻断该蛋白与靶基因的相互作用;(2)lncRNAs作为指导分子,与调控蛋白结合,引导核糖核蛋白复合物作用于到靶序列;(3)lncRNAs作为骨架分子,与两个或以上的蛋白质聚集,形成核糖核酸蛋白复合物;(4)lncRNAs作为转运体,与蛋白质结合后改变其亚细胞定位。

LncRNAs作为诱饵分子,与蛋白质结合后,可

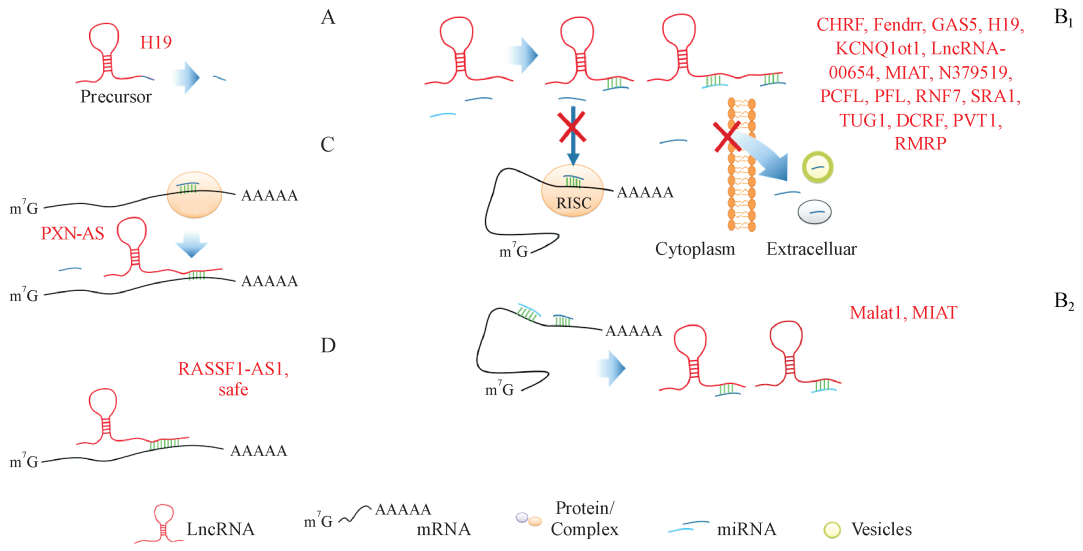

Figure 2　Mechanisms of lncRNA-RNA direct interactions

A:LncRNAs can be co-expressed with miRNAs;B:LncRNAs can sponge one (B_1) or more (B_2) miRNAs;C:LncRNAs and miRNAs can competitively bind to mRNA;D:LncRNAs can bind mRNA independently of miRNAs

阻断蛋白质与其靶标分子的相互作用，调控基因转录（如图 3-A 所示）。在心肌纤维化疾病中，这一类蛋白主要为转录因子。一方面，lncRNAs 结合转录因子，可诱导转录因子的转录激活作用。如 lncRNA Meg3（maternally expressed 3）与核转录因子 P53 直接结合，诱导 P53 结合 *Mmp*-2 启动子，使 *Mmp*-2 转录激活[26]。另一方面，lncRNAs 结合转录因子，也可消除转录因子的转录抑制作用。如 H19 与转录因子 YB-1 形成复合体，阻碍 YB-1 结合 *Col1α1* 启动子，消除了 YB-1 对 *Col1α1* 的转录抑制作用[27]。此外，p-SMAD2/3 与 SMAD4 形成的寡聚物也可作为一个特殊的转录因子发挥转录激活作用。Zheng 等[28]报道 lncRNAs Crnde（colorectal neoplasia differentially expressed）具有 SMAD 结合元件（SBE），与 *Acta2* 的启动子区竞争性结合 SMAD3，由此抑制 *Acta2* 的转录。

LncRNAs 作为指导分子，引导表观修饰相关的核糖核蛋白复合物作用于靶序列，调控基因转录（如图 3-B 所示）。多梳蛋白抑制复合体（PRC1）是表观遗传调控的重要影响因子，lncRNAs ANRIL（CDKN2B antisense RNA 1）可以与 PRC1 亚基色素框同源蛋白 7（CBX7）结合，募集 PRC1 定位于 *P16/INK41* 基因座，影响基因的 H3K27me3，沉默 *CDKN2A* 基因[29]。此外，MALAT1 与 SUV39h1 相互作用，募集 SUV39h1 到 MyoD 与其靶基因的结合位点，导致 H3K9me3，也可抑制基因转录[17]。

LncRNAs 作为结构支架，为各分子元件的组装提供中心平台（如图 3-C 所示）。这类 lncRNAs 含量的变化往往不会影响蛋白质的表达水平，但会阻碍或增强蛋白与其靶标的相互作用[30]。同时，lncRNAs 也可作为 DNA 和蛋白质的桥梁，识别特定的 DNA motifs，或结合并募集蛋白质或蛋白复合物如 hnRNPL、组蛋白修饰酶 PRC2 作用于基因座[31]。

LncRNAs 与蛋白质结合后，可能会影响蛋白质的亚细胞定位（如图 3-D 所示）[32]。Micheletti 等[33]发现 lncRNA Wisper（Wisp2 super-enhancer-associated RNA）可通过结合 TIAR 蛋白控制 TIAR 的入核量，增强 TIAR 蛋白与胶原赖氨酰羟化酶 Plod2 mRNA 的相互作用及其表达，促进心肌纤维化。

2　lncRNAs 在心肌纤维化中的生物学功能

2.1　lncRNAs 通过调控细胞行为影响心肌纤维化

心脏中多种细胞参与纤维化进程，主要包括直接产生 ECM 蛋白的成纤维细胞和通过旁分泌间接参与纤维化重构的巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞、心肌细胞和血管细胞等[34]。尽管引起心肌纤维化的病理生理机制各有不同，但心肌细胞死亡通常是心肌纤维化启动的起始信号。在其他刺激

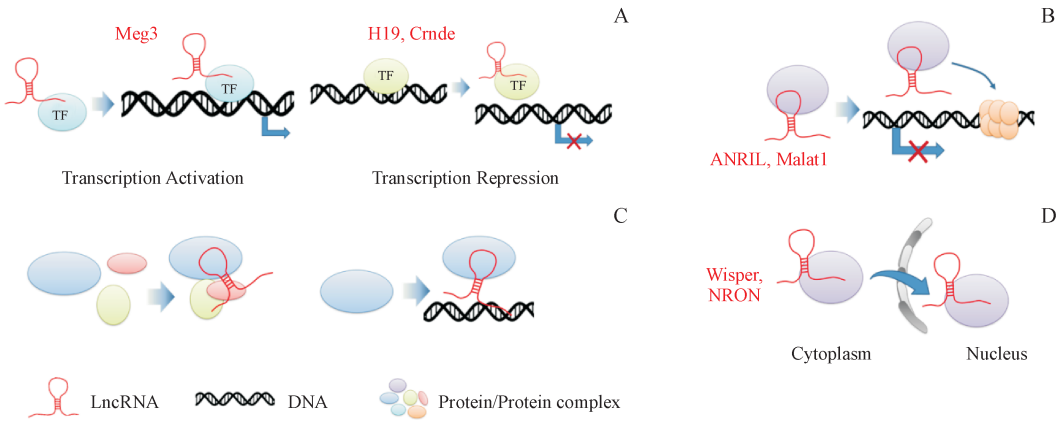

Figure 3 Mechanisms of lncRNA-protein direct interactions

A:LncRNAs can be served as decoy by binding proteins to regulate transcription;B:LncRNAs can act as guide by binding proteins and directing proteins to specific loci for chromatin modification;C:LncRNAs may play scaffold on forming ribonucleoprotein complexes;D:LncRNAs may influence proteins trafficking

条件下,如压力超载或心肌炎症,可能在细胞死亡之前,直接通过激活成纤维细胞促进心肌纤维化[34]。在已有的心肌纤维化相关报道中,主要围绕心肌细胞、血管细胞和成纤维细胞中的lncRNAs展开讨论。

心肌细胞(CMs)作为心脏的实质细胞,再生能力有限。当心脏受到刺激时,CMs会发生形态结构、生化代谢变化,包括肥大[4]、自噬[35]、凋亡[36]及坏死[37]等。LncRNAs可通过miRNA作用于P300[18]、PCDH17[35]、KDM3A[37]等减缓CMs的病变,从而抑制纤维化的发生。此外,lncRNAs还可以通过调节CMs的微环境影响纤维化进程[29]。研究者从含有心血管疾病风险等位基因纯合子R/R患者中提取诱导多能干细胞,体外培养成CMs进行水凝胶模拟纤维化实验,高水平的lncRNA ANRIL通过PRC1(CBX7)/*CDKN2A*(*p16/INK41*)轴[38]诱发c-Jun氨基端激酶磷酸化,抑制间隙连接蛋白-43水平,破坏了CMs的间隙连接,加速纤维化进程。当心肌细胞受损时,会释放出危险信号,激活先天免疫应答,免疫细胞募集、活化,大量的炎症因子和趋化因子表达、分泌,引发强烈的炎症反应[39]。LncRNAs可通过MyD88[4]和NF-κB[36]等信号通路影响心肌细胞引起的炎症反应,具备显著的纤维化调节作用。

心脏间质中富含着内皮细胞、平滑肌细胞等血管细胞类型。内皮-间质转化(EndMT)是指内皮细胞失去自身特性向成纤维细胞样转化的过程,EndMT的异常活化是内皮细胞导致心肌纤维化的机制之一[40]。Melanie等[40]研究发现miR-21是EndMT的诱导因子,而lncRNA GAS5可作为miR-21的海绵[41],因此GAS5可通过miR-21抑制EndMT,改善心肌纤维化。除此之外,Li等[17]发现高水平的Malta1可调控Bcl-2和Bax的水平,增强动脉平滑肌细胞的活性,加重自发性高血压大鼠的纤维化程度。

正常生理状况下,成纤维细胞(CFs)处于静息状态。当心肌遭受机械应力、细胞因子刺激等,CFs被激活转化为肌成纤维细胞(MFs),并向病变部位迁移,进行心肌修复。当这些效应细胞过度激活和增殖时,会形成进展性纤维化[42]。LncRNAs可调控CFs的增殖[23]、迁移[22]、转化[33]和焦亡[43]。其中,细胞焦亡是与炎症激活相关的程序性细胞死亡,其经典的信号通路依赖于caspase 1。当炎症小体NLRP3激活caspase 1后,caspase 1可剪切消皮素D(GSDMD),引发活性GSDMD N′端介导的炎症反应[44]。lncRNA KCNQ1ot1(KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1)经miR-214-3p/caspase-1轴增强caspase-1对GSDMD N′端的剪切作用,诱导CFs肿胀、破裂,释放内容物,触发细胞焦亡[45]。再者,caspase 1也可剪切pro-IL-1β和pro-IL-18,成熟的IL-1β和IL-18激化炎症反应[44]。GAS5可以减弱CFs中caspase 1、NLRP3、IL-1β的水平,抑制LPS诱导的CFs焦亡。而焦亡相关蛋白DNMT1下调后,也可抑制GAS5

启动子区的甲基化程度使 GAS5 水平升高[43]。此外，还有一类特殊的分泌型 lncRNAs，它们在细胞间交流起着举足轻重的作用。这类 lncRNAs 往往被装载于细胞外囊泡转运至胞外。Kenneweg 等[46]发现 neat1（nuclear paraspeckle assembly transcript 1）大量存在于 CMs 与 CFs 交流的囊泡中，囊泡由 CMs 产生并转运至 CFs。neat1 在两种细胞类型中呈不同的作用机制，在 CMs 中受缺氧诱导因子 2α 调控而在 CFs 中受 P53 调控。neat1 对 CFs 和 CMs 的生存都是必不可少的，且 neat1 可以缓解心肌梗死后的心功能损伤[46]。

2.2　lncRNAs 通过调节细胞外基质环境影响心肌纤维化

ECM 在心脏细胞和血管系统的结构支持和生化信号中发挥重要作用，在正常心脏中，ECM 组成蛋白的合成和降解呈平衡状态，但病理状态下的 CFs 向 MFs 的转化过程中，会分泌大量的 ECM，造成 ECM 过度沉积，进而加重纤维化程度[42]。LncRNAs 可调节细胞外基质的组成成分，包括胶原蛋白、基质蛋白（matrix proteins）和基质细胞蛋白（matricellular proteins）[34]。

胶原蛋白作为结构蛋白质，分为纤维胶原和非纤维胶原。在重塑的心脏中，纤维化的主要标志是间质纤维胶原的增加。无论是何种病因引起的纤维化，显著增加的胶原类型主要是Ⅰ型和Ⅲ型胶原[34]。迄今为止，研究者们已发现大量可调控该胶原类型的 lncRNAs。MMP-2 是基质金属蛋白酶基因家族（MMPs）的明胶酶类成员，可降解纤维胶原（COLⅠ、COLⅢ）和非纤维胶原（COLⅣ）两种胶原类型[47]。研究者发现，GAS5 可通过上调 PTEN 的水平抑制 *MMP*-2 的表达[41]，与 *MMP*-2 呈负向调控，而 Meg3 也可正向调控 *MMP*-2[26]作用于 ECM。

典型的基质蛋白为纤维连接蛋白（FN），是 ECM 的主要成分。Malat1/neat2[17]、n384640、n385786、n380433、n410105[48]等 lncRNAs 对 FN 有调控作用，能够有效地调节 ECM 的重建紊乱。基质细胞蛋白中与心肌纤维化相关的主要有 CCN 家族和血小板反应蛋白（TSPs）家族等。在基质细胞蛋白的 CCN 亚家族成员中，CCN2/CTGF 是 ECM 中呈动态表达的非结构蛋白[2]。CTGF 在纤维化心脏中持续上调，已有报道显示 H19[49]、lncR-30245[50]、Fendrr（FOXF1 adjacent non-coding developmental regulatory RNA）[51]与 CTGF 呈正向关系，说明 lncRNAs 可能通过 CTGF 参与纤维化重建。其中 TSP-1 是 TGF-β 的激活剂，也是 lncRNA RNF7（homo sapiens ring finger protein 7）的直接作用靶标。因此沉默 RNF7 可以有效地抑制 TSP-1 的水平，减弱异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化[52]。

3　lncRNAs 在心肌纤维化中的诊治前景

随着 lncRNAs 相关研究不断深入，lncRNAs 在疾病中的功能表征日趋完善。全基因组关联研究发现，lncRNAs 单核苷酸多态性（SNPs）与心血管疾病风险有关[53]。更进一步的研究发现，与 mRNA 或 miRNA 的表达谱相比，lncRNAs 的表达谱能更好地预测衰竭心脏的不同病理状态，且具有作为疾病风险基因、诊断预后标志物[54]和治疗靶标的潜能[55]。lncRNAs 不仅定位于细胞内，还会被转运到细胞外，可以在血液、尿液或活组织中检测 lncRNAs 的含量，帮助疾病的早期诊断及预后评估[56]。Zhou 等[57]通过受试者工作 ROC 曲线 AUC 分析，血清中 MIAT 水平可以准确地预测 HCM 疾病的发生及预后。因此，可以通过检测内源性 lncRNAs 的含量，以非侵袭性监测的方式来预知纤维化的发生、发展。

调控 lncRNAs 的水平可一定程度上缓解心肌纤维化，因此 lncRNAs 可作为强有力的潜在治疗靶标[55]。迄今为止，在 siRNA[19]、反义寡核苷酸[58]、gapmeR[26]、shRNA[52]、CRISPR/Cas9[27]、过表达[20]等技术手段的基础上，许多 lncRNAs 潜在的治疗作用在动物模型上已得到验证。例如，在不干扰正常生理机能的前提下，采用 siRNA 或反义寡核苷酸下调 MALAT1，能有效地对抗发育后任何时期的代谢压力，改善心肾并发症。然而，暂未能找到理想的 MALAT1 siRNA 或反义寡核苷酸的传递介质或载体，这给临床应用带来了障碍[58]。值得一提的是，除了 lncRNAs 本身可以作为药物治疗，现有的药物也可通过干预 lncRNAs 的表达水平发挥疗效。研究者发现药物己酮可可碱（PTX）呈剂量依赖性下调大鼠体内的 lncRNA-00654 含量，通过 lncRNA-00654 /miR-133/SOX5 缓解缺血再灌注后

的心脏损伤,升高心肌c-kit$^+$细胞数量[59]。

4 总结与展望

LncRNAs主要通过与DNA、RNA或蛋白质的相互作用,调控心肌纤维化相关基因的表达,影响心脏细胞行为及ECM环境,体现了lncRNAs在心肌纤维化进程中的重要性。但由于lncRNAs的表达模式特殊,lncRNAs难以在体内实现有效的功能丧失或获得,大多lncRNAs在心肌纤维化中的功能研究仍停留在体外。其次,lncRNAs的序列保守性差,从临床前动物模型获得的lncRNAs需进行人类同源性鉴定,这给转化医学研究带来了挑战[42]。此外,lncRNAs的调控功能复杂,在多数情况下,发挥调控活性的不是lncRNAs本身,而是lncRNAs基因座上的转录行为或DNA元件。因此,难以通过准确定位lncRNAs介导的调控过程来评估lncRNAs的治疗效果[11]。

近年来,虽以RNA为基础的治疗方法发展迅速,尤其在肿瘤或传染病领域,甚至投入了临床试验。但在心血管疾病领域中发展较缓慢[58],心肌纤维化的相关研究也处于相对滞后。LncRNAs作为基因组转录的重要产物,大部分都没有进行功能表征,且新发现的lncRNAs数量还在急剧增加中。因此,如果能够以lncRNAs为靶点开发药物,或者发现新的生物标志物,可以为心肌纤维化的诊疗带来更广阔的应用前景。

参考文献

[1] Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease[J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(3): 568-575.

[2] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, *et al*. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens[J]. *Circ Res*, 2016, **118**(6): 1021-1040.

[3] Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, *et al*. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, **19**(2): 177-191.

[4] Wang K, Liu F, Zhou LY, *et al*. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489[J]. *Circ Res*, 2014, **114**(9): 1377-1388.

[5] Wu H, Yang L, Chen LL. The diversity of long noncoding RNAs and their generation[J]. *Trends Genet*, 2017, **33**(8): 540-552.

[6] Yu DM, Guo W, Lei W, *et al*. Advances of lncRNA in immune cells and autoimmune diseases[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2017, **48**(3): 371-376.

[7] Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(5): 542-551.

[8] Ruiz-Orera J, Messeguer X, Subirana JA, *et al*. Long non-coding RNAs as a source of new peptides[J]. *Elife*, 2014, **3**: e03523.

[9] Chen YG, Satpathy AT, Chang HY. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs[J]. *Nat Immunol*, 2017, **18**(9): 962-972.

[10] Martianov I, Ramadass A, Serra Barros A, *et al*. Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript[J]. *Nature*, 2007, **445**(7128): 666-670.

[11] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, **172**(3): 393-407.

[12] Engreitz JM, Haines JE, Perez EM, *et al*. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing[J]. *Nature*, 2016, **539**(7629): 452-455.

[13] Cao F, Li Z, Ding WM, *et al*. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP$_1$-TGF-β1-Smad axis in atrial fibrillation[J]. *Mol Med*, 2019, **25**(1): 7.

[14] Jin K, Wang S, Zhang Y, *et al*. Long non-coding RNA PVT1 interacts with MYC and its downstream molecules to synergistically promote tumorigenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, **76**(21): 4275-4289.

[15] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(12): 5768-5775.

[16] Morgoulis D, Berenstein P, Cazacu S, *et al*. sPIF promotes myoblast differentiation and utrophin expression while inhibiting fibrosis in Duchenne muscular dystrophy via the H19/miR-675/let-7 and miR-21 pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(2): 82.

[17] Li D, Zhang CL, Li J, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 promotes cardiac remodeling in hypertensive rats by inhibiting the transcription of MyoD[J]. *Aging*, 2019, **11**(20): 8792-8809.

[18] Li Z, Liu Y, Guo X, *et al*. Long noncoding RNA myocardial infarction-associated transcript is associated with the microRNA-150-5p/P300 pathway in cardiac hypertrophy[J]. *Int J Mol Med*, 2018, **42**(3): 1265-1272.

[19] Qu X, Du Y, Shu Y, *et al*. MIAT is a pro-fibrotic long non-coding RNA governing cardiac fibrosis in post-infarct myocardium[J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 42657.

[20] Huang S, Zhang L, Song J, *et al*. Long noncoding RNA MALAT1 mediates cardiac fibrosis in experimental postinfarct myocardium mice model[J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(3): 2997-3006.

[21] Yuan JH, Liu XN, Wang TT, *et al*. The MBNL3 splicing factor promotes hepatocellular carcinoma by increasing PXN expression through the alternative splicing of lncRNA-PXN-AS1[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(7): 820-832.

[22] Guo M, Liu TY, Zhang SJ, *et al*. RASSF$_1$-AS1, an antisense

lncRNA of RASSF1A, inhibits the translation of RASSF1A to exacerbate cardiac fibrosis in mice[J]. *Cell Biol Int*, 2019, **43**(10): 1163-1173.

[23] Hao K, Lei W, Wu H, *et al*. LncRNA-Safe contributes to cardiac fibrosis through Safe-Sfrp2-HuR complex in mouse myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2019, **9**(24): 7282-7297.

[24] Yu Y, Nangia-Makker P, Farhana L, *et al*. A novel mechanism of lncRNA and miRNA interaction: CCAT2 regulates miR-145 expression by suppressing its maturation process in colon cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 155.

[25] Hosseini E, Bagheri-Hosseinabadi Z, de Toma I, *et al*. The importance of long non-coding RNAs in neuropsychiatric disorders[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, **70**: 127-140.

[26] Piccoli MT, Gupta SK, Viereck J, *et al*. Inhibition of the cardiac fibroblast-enriched lncRNA Meg3 prevents cardiac fibrosis and diastolic dysfunction[J]. *Circ Res*, 2017, **121**(5): 575-583.

[27] Choong OK, Chen CY, Zhang J, *et al*. Hypoxia-induced H19/YB-1 cascade modulates cardiac remodeling after infarction[J]. *Theranostics*, 2019, **9**(22): 6550-6567.

[28] Zheng D, Zhang Y, Hu Y, *et al*. Long noncoding RNA Crnde attenuates cardiac fibrosis via Smad3-Crnde negative feedback in diabetic cardiomyopathy[J]. *Febs J*, 2019, **286**(9): 1645-1655.

[29] Kumar A, Thomas SK, Wong KC, *et al*. Mechanical activation of noncoding-RNA-mediated regulation of disease-associated phenotypes in human cardiomyocytes[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, **3**(2): 137-146.

[30] Mathy NW, Chen XM. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and their transcriptional control of inflammatory responses[J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(30): 12375-12382.

[31] Dykes IM, Emanueli C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, **15**(3): 177-186.

[32] Willingham AT, Orth AP, Batalov S, *et al*. A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT[J]. *Science*, 2005, **309**(5740): 1570-1573.

[33] Rudi M, Isabelle P, Brian J, *et al*. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling[J]. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(395): eaai9118.

[34] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, **71**(4): 549-574.

[35] Feng Y, Xu W, Zhang W, *et al*. LncRNA DCRF regulates cardiomyocyte autophagy by targeting miR-551b-5p in diabetic cardiomyopathy[J]. *Theranostics*, 2019, **9**(15): 4558-4566.

[36] Liu Y, Wang T, Zhang M, *et al*. Down-regulation of myocardial infarction associated transcript 1 improves myocardial ischemia-reperfusion injury in aged diabetic rats by inhibition of activation of NF-κB signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, **300**: 111-122.

[37] Zhang BF, Jiang H, Chen J, *et al*. LncRNA H19 ameliorates myocardial infarction-induced myocardial injury and maladaptive cardiac remodelling by regulating KDM3A[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(1): 1099-115.

[38] Congrains A, Kamide K, Ohishi M, *et al*. ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(1): 1278-1292.

[39] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, **119**(1): 91-112.

[40] Hulshoff MS, Xu X, Krenning G, *et al*. Epigenetic regulation of endothelial-to-mesenchymal transition in chronic heart disease: histone modifications, DNA methylation, and noncoding RNAs[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, **38**(9): 1986-1996.

[41] Tao H, Zhang JG, Qin RH, *et al*. LncRNA GAS5 controls cardiac fibroblast activation and fibrosis by targeting miR-21 via PTEN/MMP-2 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2017, **386**: 11-18.

[42] Yang Z, Jiang S, Shang J, *et al*. LncRNA: Shedding light on mechanisms and opportunities in fibrosis and aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, **52**: 17-31.

[43] She Q, Shi P, Xu SS, *et al*. DNMT1 methylation of LncRNA GAS5 leads to cardiac fibroblast pyroptosis via affecting NLRP3 axis[J]. *Inflammation*, 2020, **43**(3): 1065-1076.

[44] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*, 2017, **277**(1): 61-75.

[45] Yang F, Qin Y, Lv J, *et al*. Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(10): 1000.

[46] Kenneweg F, Bang C, Xiao K, *et al*. Long noncoding RNA-enriched vesicles secreted by hypoxic cardiomyocytes drive cardiac fibrosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **18**: 363-374.

[47] Lan TH, Huang XQ, Tan HM. Vascular fibrosis in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, **22**(5): 401-407.

[48] Huang ZP, Ding Y, Chen J, *et al*. Long non-coding RNAs link extracellular matrix gene expression to ischemic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, **112**(2): 543-554.

[49] Huang ZW, Tian LH, Yang B, *et al*. Long noncoding RNA H19 acts as a competing endogenous RNA to mediate CTGF expression by sponging miR-455 in cardiac fibrosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, **36**(9): 759-766.

[50] Zhuang Y, Li T, Zhuang Y, *et al*. Involvement of lncR-30245 in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis through peroxisome proliferator-activated receptor-γ-mediated connective tissue growth factor signalling pathway[J]. *Can J Cardiol*, 2019, **35**(4): 480-489.

[51] Gong L, Zhu L, Yang T. Fendrr involves in the pathogenesis of cardiac fibrosis via regulating miR-106b/SMAD3 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **524**(1): 169-177.

[52] Ouyang F, Liu X, Liu G, *et al*. Long non-coding RNA RNF_7 pro-

motes the cardiac fibrosis in rat model via miR-543/THBS$_1$ axis and TGFβ1 activation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(1): 996–1010.

[53] Lo Sardo V, Chubukov P, Ferguson W, *et al*. Unveiling the role of the most impactful cardiovascular risk locus through haplotype editing[J]. *Cell*, 2018, **175**(7): 1796–1810.

[54] Liu L, Zhang QW, Nong C, *et al*. Research progress of lncRNA regulating signal transduction pathway in liver diseases[A]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2020, **51**(3): 277–286.

[55] Lucas T, Bonauer A, Dimmeler S. RNA therapeutics in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2018, **123**(2): 205–220.

[56] Gezer U, Özgür E, Cetinkaya M, *et al*. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes[J]. *Cell Biol Int*, 2014, **38**(9): 1076–1079.

[57] Zhou J, Zhou Y, Wang CX. LncRNA-MIAT regulates fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) by mediating the expression of miR-29a-3p[J]. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(5): 7265–7275.

[58] Puthanveetil P, Gutschner T, Lorenzen J. MALAT1: a therapeutic candidate for a broad spectrum of vascular and cardiorenal complications[J]. *Hypertens Res*, 2020, **43**(5): 372–379.

[59] Matboli M, Habib EK, Hussein Mohamed R, *et al*. Pentoxifylline alleviated cardiac injury via modulating the cardiac expression of lncRNA-00654-miR-133a-SOX5 mRNA in the rat model of ischemia-reperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, **124**: 109842.

·新药信息·

2020年FDA批准的抗癌新药(1)

2020年即将步入尾声,这一年,国内外上市的新药都呈井喷状态。尽管国外依然持续在肺炎疫情阴霾的笼罩下,但是美国FDA对于新药的研发和审批丝毫没有受到影响,反而快马加鞭,好消息不断。正是认识到癌症患者是易感染冠状病毒肺炎的的人群,在此关键时刻,FDA仍然坚定不移地致力于癌症患者,并尽一切努力加快肿瘤学产品的开发。

全球肿瘤医生网医学部每年都会参照美国FDA官网及美国国家癌症研究院的药品获批信息,为大家整理更新所有癌症获批的靶向药物,给大家带来战胜癌症的信心。2020年,FDA共批准了近50种新疗法,覆盖了十大实体肿瘤,癌症患者等来了新的希望和治疗选择。

非小细胞肺癌

1. MET抑制剂卡马替尼

药物名称:Capmatinib(卡马替尼,INC280)

生产厂家:诺华

FDA批准时间:2020年5月6日

适应证:治疗携带MET外显子14跳跃突变的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者,包括一线治疗(初治)患者和先前接受过治疗(经治)的患者

2. RET抑制剂塞尔帕替尼

药物名称:Selpercatinib(LOXO-292,塞尔帕替尼)

生产厂家:礼来

FDA批准时间:2020年5月8日

适应证:(1)成人转移性RET融合阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者;(2)≥12岁的患有全身性或复发性RET突变型甲状腺髓样癌(MTC)的成人和儿科患者,需要进行全身治疗;(3)年龄≥12岁且患有晚期或转移性RET融合阳性甲状腺癌的成年和儿科患者,需要全身治疗并且对放射性碘具有难治性(如果合适的话,需要放射性碘)。

3. 阿特珠单抗

药物名称:Tecentriq(阿特珠单抗)

生产厂家:罗氏

FDA批准时间:2020年5月18日

适应证:一线治疗成年转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的成年患者,这些患者的肿瘤具有高PD-L1表达(PD-L1≥50%),而没有EGFR或ALK基因突变。

4. 布加替尼

药物名称:Alunbrig(布加替尼,brigatinib)

生产厂家:武田制药

FDA批准时间:2020年5月22日

适应证:基因检测ALK阳性的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗

5. Nivolumab+Ipilimumab

药物名称:Nivolumab/Ipilimumab

生产厂家:百时美施贵宝

FDA批准时间:2020年5月26日

适应证:用于一线治疗EGFR/ALK阴性晚期NSCLC(非小细胞肺癌)患者。

(信息来源:中睿医药评论 医前沿 本刊有删节)