

LncRNA 在心力衰竭预后判断和治疗中的潜力研究进展

贡时雨¹, 范慧敏^{2,3}, 张旭敏^{1*}, 周晓慧^{2,3*}

(1. 同济大学附属方医院心脏内科, 上海 200120; 2. 同济大学附属东方医院心脏外科, 上海 200120;
3. 同济大学附属东方医院心力衰竭研究所, 上海 200120)

【摘要】 近年, 有关长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 的功能研究备受关注。研究表明, LncRNA 与许多人类疾病的发生发展密切相关。进一步深入研究 LncRNA 的生物学功能, 可能为阐明许多疾病的发病过程及机制带来重大的突破, 并提供可能的干预靶点。心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段, 最近的证据表明 LncRNA 与心血管疾病尤其与心衰有着密切的关系, 本文就 LncRNA 在心力衰竭预后判断和治疗中的潜力研究进展做一综述。

【关键词】 LncRNA; 心血管疾病; 心衰; 预后; 治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 02-0102-04

doi: 10. 3969. j. issn. 1671-7856. 2018. 02. 018

Research progress of LncRNA in prognosis and treatment of heart failure

GONG Shiyu¹, FAN Huimin^{2,3}, ZHANG Xumin^{1*}, ZHOU Xiaohui^{2,3*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China;
2. Department of Cardiac Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120;
3. Heart Failure Institute, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120)

【Abstract】 Long non-coding RNA (LncRNA) has attracted increasing attention over the recent years. It is closely related to the occurrence and development of human diseases based on numerous academic researches. Analysis of the biological function of LncRNA in depth may lead to great breakthroughs in clarifying pathogenesis of many diseases and provide possible targets for intervention. Recent studies have revealed the importance of LncRNA in the progression of heart failure (HF), the final stage of many cardiovascular diseases. This review summarized the new findings of LncRNA in prognosis and treatment of HF.

【Key words】 LncRNA; cardiovascular disease; heart failure; prognosis; treatment

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病的终末阶段。目前全球心力衰竭患者约有 2600 万, 我国心衰患病率为 0.9%, 总人数约超 400 万, 随年龄增高, 心衰患病率显著上升。且住院率及死亡率

居高不下, 严重者 5 年存活率不足 20%^[1]。因此, 早期诊断和有效的治疗对减少心衰患者住院率及提高生存率是十分重要的。随着医疗技术的发展, 心衰的诊断由最初的 X 线显示心胸比到之后的心

【基金项目】 国家自然科学基金(81670458, 81470393, 81370434); 上海中医药三年行动计划(ZY3-LCPT-2-1003); 浦东新区卫计委(PW2013E-1); 浦东新区科委(Pkj2013-z03)。

【作者简介】 贡时雨(1992—), 女, 住院医师, 硕士研究生。E-mail: gongshiyu92@163.com

【通信作者】 周晓慧, 医学博士, 硕士生导师。E-mail: xhzhou100@126.com。

张旭敏, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师。E-mail: zhangxumin888@hotmail.com。* 共同通讯

脏超声显示左室大小、左室射血分数及血浆中 BNP、NT-pro-BNP 含量,其诊断准确性、安全性和预后判断都有了一定的提高。心衰的治疗,也已经逐渐从以往单纯改善症状发展到主要以阻断神经内分泌异常、心肌重塑为主的生物学治疗模式。然而,血浆 NT-proBNP 往往受肾功能排泄等影响而出现假性升高,因此,是否存在特异性、灵敏性更高的血液学指标来诊断并判断心衰的预后,以及新型更为有效的可以逆转心脏重构的治疗策略,都需要进一步深入的探索。

1 LncRNA 简介

人类基因组中仅 3% 为编码蛋白质的基因,大量的非编码转录本以往被认为是垃圾基因或者转录噪音,最近研究发现这些非编码 RNA (noncoding RNAs) 也具有重要的作用。其中,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,占人类基因组的 62%。LncRNA 参与细胞分化、发育、防御反应以及免疫应答等多种重要的生理过程。LncRNA 不编码蛋白质,但可通过表观遗传调控、转录调控、转录后调控、miRNA 调控等过程发挥作用。

2 LncRNA 的转化研究潜力

有关 LncRNA 在人类疾病中的作用,研究最为深入的是肿瘤性疾病。大量研究证实,许多肿瘤的发生发展都伴随着 LncRNA 的异常表达,LncRNA 作为原癌基因促进肿瘤的生成,或者作为抑癌基因抑制肿瘤细胞的增殖、迁移,在肿瘤的发生发展中发挥极其重要的作用^[2-3]。目前与肿瘤相关的部分 LncRNA 研究成果已经进行临床转化。如尿中前列腺特异性基因 LncRNA-PCA3 是比血清前列腺特异性抗原 (PSA) 更特异的生物标志物^[4-5];肺癌转移相关 LncRNA-MALAT1 是可诊断非小细胞肺癌 (NSCLC) 的血液学生物标志物^[6]等。LncRNA 的大部分功能仍在探索中,这为肿瘤的诊断及治疗提供了新的可能。

3 LncRNA 与心血管疾病

有关 LncRNA 在心血管疾病中的作用研究起步较晚,已有研究发现 LncRNA 广泛参与了心脏发育、动脉粥样硬化、心肌梗塞、心脏衰竭、高血压和动脉瘤等发病过程^[7-8]。研究发现,冠心病的遗传易感基因 *ANRIL* 与心肌梗死和动脉粥样硬化的发生密切相关^[9-13]。LncRNA-p21 可能用于冠心病的诊断和治疗^[14]。最近研究显示, LncRNA-MIAT

(myocardial infarction-associated transcript, *MIAT*), 是心肌梗死的敏感位点,其在外周血的表达水平可以区分 ST 段抬高 (低 *MIAT*) 和非 ST 段抬高性心肌梗死^[15]。LncRNA-MIAT 还可通过 miR-150-5p 以及 VEGF 信号参与心肌梗死的发病^[16]。LncRNA-CARL 可以抑制线粒体裂变和心肌细胞凋亡,减轻缺血再灌注的损伤^[17]。此外,相关的动物模型和临床研究也发现了多种与心梗相关的 LncRNA 表达水平变化、表达时相的特点,如心脏特异性的 LncRNA-MIRT1 和 *MIRT2*^[18],以及最新研究的 LncRNA-UCA1 可作为急性心肌梗死新的生物标志物^[19]。这些研究均揭示了 LncRNA 用于心血管疾病诊断和治疗的巨大潜力。

4 LncRNA 在心力衰竭研究中的进展

4.1 LncRNA 在心力衰竭诊断和预后判断中的作用

研究发现,多种 LncRNA 可能用于心力衰竭的诊断和预后判断。循环线粒体 LncRNA-LIPCAR 是心脏重构不良的预测因子,与心力衰竭患者的生存相关。早期心梗后左室重塑患者血浆 LncRNA-LIPCAR 低表达,但在心衰晚期表达上调。*LIPCAR* 的表达特点与急性心梗患者心脏重构有关,可作为慢性心衰患者心血管疾病死亡率的预测指标。该研究第一次提出 LncRNA 作为心血管疾病的生物标志物^[20]。也有研究显示^[21],心梗患者的外周血中, *aHIF*、*KC-NQ10T1*、*MALAT1* 含量增加, *ANRIL* 含量下降,其表达变化在 STEMI (ST 段抬高型心肌梗死)、NSTEMI (非 ST 段抬高型心肌梗死) 中也有不同。其中 *ANRIL*、*KC-NQ10T1* 还可预测左室功能不全,用于心衰的诊断,但其潜在的预后价值仍需进一步探究。

相关临床研究^[22]检测了 72 名心衰患者和 60 名非心衰患者血浆中已知的与心血管疾病相关的 13 个独立 LncRNA 水平,发现心衰患者血浆中 *NFAT* (*NRON*) 和肌球蛋白重链相关的反义 LncRNA 转录物簇 *MHRT* 的水平显著高于非心衰患者。循环 *NRON* 和 *MHRT* 的升高可预测心衰,被认为是心衰的新型生物标志物。进一步研究发现, *NRON* 的预测能力与 NT-proBNP 的预测能力相当甚至高于 NT-proBNP,这将预示着或许 *NRON* 可作为更为特异且受影响较少的心衰预后标志物。

最近研究发现^[23],阿尔兹海默病相关基因 *BACE1*、反义 LncRNA (AS LncRNA) *BACE1-AS* 与其编码蛋白 β -淀粉样蛋白表达在心衰患者及鼠模型的心衰组织中均有上调。在缺氧、局部缺血时,细

胞应激促进 *ACE1-AS* 水平升高,从而增加 *BACE1* mRNA 的表达,使具有心肌毒性的 β -淀粉样蛋白 1-40 表达增加,以参与心衰的发病过程。*BACE1/BACE1-AS/ β -淀粉样蛋白轴*的异常调节与高危心血管患者的死亡密切相关,表明 *BACE1-AS* 或许可成为心衰预后的生物标志物,甚至可以通过减少 β -淀粉样蛋白的表达来改善心衰患者的预后。

此外,也有研究者通过比较经心脏移植治疗与未经移植的心衰患者心脏中 LncRNA 的表达水平。与供体心脏相比,心衰心脏中共有 105 个差异表达的 LncRNAs 且存在着差异表达调控^[24]。表明 LncRNA 转录谱可能作为心衰的诊断及预后的生物标志物。

4.2 LncRNA 在心力衰竭治疗方面的潜力

一直以来,降低心肌适应性肥大被认为是心力衰竭的治疗靶点。Wang 等^[25]发现 LncRNA-*CHRF* 在血管紧张素 II 诱导的肥大的心肌细胞中显著升高,在小鼠心脏主动脉缩窄模型和人的心衰样品中也被观察到同样的现象。进一步的研究表明,*CHRF* 能通过和 miR-489 结合,使与 Myd88 结合的 miR-489 减少,从而使靶基因 Myd88 表达上调,诱导心肌肥厚。*CHRF* 的过度表达在体外诱导肥大反应,并增加体内心肌细胞凋亡,而敲低该基因表达则减轻血管紧张素 II 诱导的心力衰竭小鼠模型中的心脏肥大。*CHRF*(心脏肥大相关因子)的发现对减少心肌肥大从而预防和治疗心脏衰竭有着重大意义。

Han 等^[26]发现了一组来自鼠肌球蛋白重链 7 (MYH7)的反义 LncRNA 转录物簇 *MHRT*,LncRNA-*MHRT* 具有心脏特异性,且具有心脏保护作用,它通过抑制 *BRG1* 抗心衰,是预防及治疗心衰的关键分子。*MHRT* 在健康鼠心肌细胞核中过表达能保护心脏,减少 MYH 6/7 蛋白的相互转换,在此过程中,*MHRT* 直接与 *BRG1* 蛋白解旋酶结构域结合,防止 *BRG1* 与其目标靶点的 DNA 结合。相比之下,在心肌肥厚、应激状态下,*MHRT* 表达下调,允许 *BRG1* 抑制 MYH 6 并激活 MYH 7,使 *BRG1* 参与心肌肥厚基因的转录。而人 *MHRT* 在肥厚、缺血性或特发性心肌病患者的心脏中被抑制。对于 *MHRT* 替代疗法是将这些发现转化为临床的首选策略。

LncRNA 不仅与心衰直接相关,还可以通过与其它非编码 RNA 相互作用来影响心衰的发生。如,LncRNA-APF(自噬促进因子)、miR-188-3p、*ATG7* 组成一种新的自噬模式,APF 通过靶向调控 miR-188-3p,从而影响 *ATG7*(自噬中关键的启动子及自噬标记物)表达,可以有效减少心肌梗面积,降低心衰发生概率或延长生存时间。*ATG7* 通过 miR-188-3p 参与

抑制 *ATG7* 翻译,miR-188-3p 通过在体内和体外靶向 *ATG7* 来抑制自噬和细胞死亡。APF 直接结合 miR-188-3p,因此抑制其活性。调节 LncRNA-APF 的水平可作为心肌梗死和心力衰竭新一治疗策略的潜在目标和诊断工具^[27]。

LncRNA-CARL 通过损害 miR-539 依赖性 PHB2 下调,抑制缺氧诱导的心肌细胞线粒体裂变致线粒体分裂异常,参与包括心衰在内的许多疾病的发病机制。其中,CARL 充当了 miRNA“海绵”的作用,对 CARL 的调节可能为介入心脏病治疗提供新的方法^[28]。

肿瘤坏死因子(TNF)通过激活 NF- κ B 途径的靶基因介导心衰的发生。研究显示,TNF α 刺激小鼠胚胎成纤维细胞诱导表达多种 LncRNA。*LETHE* 便是其中一种假性 LncRNA,其通过 NF- κ B 或糖皮质激素受体激动剂使促炎细胞因子选择性诱导,并在 NF- κ B 的负反馈信号中起作用。此外,*LETHE* 还能诱发 TNF α 和 IL-1 β ,但不是作为 Toll 样受体激动剂。表明这些表达的 LncRNA 或许可作为心衰治疗的干预靶点^[29]。

Yang 等^[30]通过研究安装左心室辅助装置(LVAD)前后,缺血和非缺血性心衰的心脏组织左室(Left Ventricular, LV)心肌部分 LncRNA 表达谱变化,发现 113 种新型 LncRNA。并且,缺血和非缺血性衰竭的心脏组织中分别有 679 和 570 个 LncRNA 差异表达,相当于约 10% 的患者在安装 LVAD 后心脏功能得到改善。心脏 LncRNA 表达变化,不仅区分了心肌病 LV 样本中的非心衰患者,还区分 LVAD 治疗前后心肌病(包括缺血和非缺血性心衰)LV 样本。该研究不仅表明 LncRNA 的表达谱上调或下调可以区分不同病因的心衰,而且首次证明,LncRNA 可能在心肌病的发病机制中起重要作用,并且有助于逆转在机械循环支持卸载后因血液动力学导致的左室重塑。

Danhua 等^[31]通过信息学芯片技术筛选心衰小鼠心脏、全血及血浆的 LncRNA,发现其中有 32 个 LncRNA 在血循环中稳定表达。进一步研究发现,这些循环 LncRNA 水平并不只来源于衰竭的心脏,也可能在心衰过程中,由循环系统其它细胞激活释放的。这些在心衰小鼠中稳定表达的 LncRNA 或许可作为心衰诊断和治疗的生物学标志物。

5 展望

越来越多的研究证明,LncRNA 能够在表观遗传水平、转录及转录后水平影响基因的表达,广泛参与机体几乎所有的生理病理过程^[32]。最近的研

究显示,LncRNA 在心衰发生发展中的表达变化,既能够作为疾病诊断的标志物,也可以作为潜在的干预靶点,是我们后续研究的重要方向。然而部分新发现的 LncRNA 在心衰诊断和治疗中的价值仍处于动物研究阶段,仍需要进一步的患者样本研究进行明确,有关可能的干预手段也有待于进一步的临床实验进行验证。对 LncRNA 的深入研究不仅有助于了解心衰的分子生物学机制、提供新的生物学标志物,也对疾病的诊断、治疗及预后提供新的方式和手段。

参考文献:

- [1] 周京敏,崔晓通,葛均波. 中国心力衰竭的流行病学概况[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12): 1018-1021.
- [2] Harries LW. Long non-coding RNAs and human disease [J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(4): 902-906.
- [3] Kitagawa M, Kotake Y, Ohhata T. Long non-coding RNAs involved in cancer development and cell fate determination [J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(13): 1616-1621.
- [4] de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors [J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2695-2698.
- [5] Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer [J]. Eur Urol, 2003, 44(1): 8-15.
- [6] Ricciuti B, Mencaroni C, Pagliarunga L, et al. Long noncoding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy [J]. Med Oncol, 2016, 33(2): 18.
- [7] Jiang X, Ning Q. The emerging roles of long noncoding RNAs in common cardiovascular diseases [J]. Hypertens Res, 2015, 38(6): 375-379.
- [8] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. *Braveheart*, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment [J]. Cell, 2013, 152(3): 570-583.
- [9] Congrains A, Kamide K, Katsuya T, et al. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(4): 612-616.
- [10] Harismendy O, Notani D, Song X, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair IFN γ signaling response [J]. Nature, 2011, 470(7333): 264-268.
- [11] Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene [J]. Science, 1992, 255(5049): 1253-1255.
- [12] Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, et al. PROCARDIS consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(6): 806-814.
- [13] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. Am Heart J, 1999, 138(5 Pt 2): S419-S420.
- [14] 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.
- [15] Ishii N, Ozaki K, Mizuno H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction [J]. J Hum Genet, 2006, 51(12): 1087-1099.
- [16] Liao J, He Q, Li M, et al. LncRNA MIAT: Myocardial infarction associated and more [J]. Gene, 2016, 578(2): 158-161.
- [17] Wang K, Long B, Zhou LY, et al. CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3596.
- [18] Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy [J]. Circulation, 2016, 134(19): 1484-1499.
- [19] Yan Y, Zhang B, Liu N, et al. Circulating long noncoding RNA UCA1 as a novel biomarker of acute myocardial infarction [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(1): 1-7.
- [20] Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure [J]. Circ Res, 2014, 114(10): 1569-1575.
- [21] Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction [J]. Circ Res, 2014, 115(7): 668-677.
- [22] Xuan L, Sun L, Zhang Y, et al. Circulating long non-coding RNAs NRON and MHRT as novel predictive biomarkers of heart failure [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 1803-1814.
- [23] Greco S, Zaccagnini G, Fuschi P, et al. Increased BACE1-AS long noncoding RNA and β -amyloid levels in heart failure [J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(5): 453-463.
- [24] Di Salvo TG, Guo Y, Su YR, et al. Right ventricular long non-coding RNA expression in human heart failure [J]. Pulm Circ, 2015, 5(1): 135-161.
- [25] 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.
- [26] Han P, Li W, Lin CH, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy [J]. Nature, 2014, 514(7520): 102-106.
- [27] 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.
- [28] Wang K, Long B, Zhou LY, et al. CARL lncRNA inhibits anoxia-induced mitochondrial fission and apoptosis in cardiomyocytes by impairing miR-539-dependent PHB2 downregulation [J]. Nat Commun, 2014, 5(5): 3596.
- [29] Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, et al. A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics [J]. Elife, 2013, 2: e00762.
- [30] Yang KC, Yamada KA, Patel AY, et al. Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in failing human heart and remodeling with mechanical circulatory support [J]. Circulation, 2014, 129(9): 1009-1021.
- [31] Li D, Chen G, Yang J, et al. Transcriptome analysis reveals distinct patterns of long noncoding RNAs in heart and plasma of mice with heart failure [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77938.
- [32] Eades G, Zhang YS, Li QL, et al. Long non-coding RNAs in stem cells and cancer [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(2): 134-141.