

吴道雄,李妍锦,胡莹,等. lncRNA 在肺动脉高压分子机制中的最新研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 147-154.

Wu DX, Li YJ, Hu Y, et al. Recent research progress into the role of long non-coding RNAs in the molecular mechanism of pulmonary hypertension [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 147-154.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.015

lncRNA 在肺动脉高压分子机制中的最新研究进展

吴道雄¹, 李妍锦², 胡莹¹, 王玉明¹, 胡伟³, 马润^{1*}

(1.昆明医科大学第二附属医院 检验科,昆明 650106;2.昆明医科大学第二附属医院 呼吸与危重症医学科,昆明 650106;
3.昆明医科大学第一附属医院 心血管内科,昆明 650032)

【摘要】 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种致命性的疾病,其特征是肺血管重构,最终导致右心衰竭和死亡。目前 PH 治疗并不理想,晚期 PH 患者的总生存率没有实质性改善。尽管目前在 PH 发病机制方面取得了部分进展,但仍需在分子水平上进行更多探索,以开发更有效的 PH 治疗方法。近年来研究表明长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在 PH 病理生理过程中发挥重要的调节功能,并成为潜在的疾病生物标志物和治疗靶点。本文就近年来 lncRNA 在 PH 中的分子机制进行综述。

【关键词】 长链非编码 RNA;肺动脉高压;分子机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 01-0147-08

Recent research progress into the role of long non-coding RNAs in the molecular mechanism of pulmonary hypertension

WU Daoxiong¹, LI Yanjin², HU Ying¹, WANG Yuming¹, HU Wei³, MA Run^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, China. 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106. 3. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032)

【Abstract】 Pulmonary hypertension (PH) is a fatal disease characterized by pulmonary vascular remodeling, ultimately leading to right heart failure and death. Current treatments for PH are suboptimal, with no substantial improvement in overall survival among patients with advanced PH. Despite some progress in understanding the pathogenesis of PH, further studies at the molecular level are needed to develop more effective treatments for PH. Recent research has shown that long non-coding RNAs (lncRNAs) have an important regulatory function in the pathophysiological process of PH, and may thus be potential disease biomarkers and therapeutic targets. In this paper, we review recent progress in our understanding of the molecular mechanisms of lncRNAs in PH.

【Keywords】 lncRNA; pulmonary hypertension; molecular mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金面上项目(202101AY070001-130);云南省心脑血管临床医学研究中心子课题项目(ZX2019-03-01);昆明医科大学研究生创新基金(2024S311);昆明医科大学研究生创新基金(2024S287)。

【作者简介】 吴道雄(1995—),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:临床生物化学与分子生物学。

E-mail:1761851741@qq.com

【通信作者】 马润(1980—),女,硕士,硕士生导师,研究方向:肺动脉高压和临床生物化学。E-mail:467161115@qq.com

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种以肺血管重塑、肺血管阻力增加为特征的临床病理生理综合征,随着病情的进展,最终发展成右心衰竭甚至死亡。根据流行病学统计,PH 全球患病率约 1%^[1],在年龄 65 岁以上的个体中患病率高达 10%^[2]。该病预后欠佳,严重影响患者的生活质量。肺动脉收缩和肺血管重构是 PH 的主要病理生理基础,目前比较成熟的 PH 的治疗药物主要为血管舒张剂,如前列环类、内皮素拮抗剂类、磷酸二酯酶-5 抑制剂类^[1],但只能改善症状,减缓病情进展,难以治愈。PH 的治疗效果不理想,部分原因是 PH 的潜在分子机制缺乏了解^[3]。因此,需要深入研究 PH 的分子机制,寻找新的生物标志物和治疗靶点。

1 lncRNA 与 PH

长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 是一类由 RNA 聚合酶 II 转录的转录本长度大于 200 个核苷酸的 RNA,缺乏明显的开放阅读框,不编码蛋白质^[4],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^[5]。lncRNA 广泛分布于人体各组织和器官,参与疾病的发生和发展。在 PH 患者和 PH 动物模型中存在多种 lncRNA 的异常表达。近年来,越来越多的研究发现 lncRNA 可以作为重要的表观遗传调节因子在 PH 发病机制中发挥作用,包括内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT)、细胞增殖、细胞迁移、细胞凋亡、血管再生、氧化应激、血管炎症等方面^[6]。下面就近年来 lncRNA 在 PH 发病机制中的研究进展进行综述。

1.1 lncRNA 参与 EndMT

EndMT 是内皮细胞 (endothelial cell, EC) 为了响应特定的内部和环境触发因素,转分化为间充质样细胞的过程。EC 中血管内皮钙黏蛋白和血小板内皮细胞黏附分子-1 等内皮连接标志物的缺失可导致血管通透性增加,从而导致免疫细胞浸润增加,而间充质表型的获得导致细胞外基质蛋白的产生和沉积增加^[7]。MONTEIRO 等^[8]用转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 处理原代 EC 并进行测序,发现 lncRNA MIR 503 HG

的下调是体外 EC 经历 EndMT 的共同特征。MIR 503 HG 下调的病理学相关性在使用 Sugen/低氧 (SU5416 combined with hypoxia, SuHx) 诱导的 PH 小鼠模型、人临床样品、动脉性 PH (pulmonary artery hypertension, PAH) 患者的肺组织和血液生长内皮细胞中得到证实^[8]。MIR 503 HG 在 SuHx 小鼠中的过表达导致间充质标志物表达减少。这些结果表明 lncRNA MIR 503 HG 可能是 PH 的一个治疗靶点。另外一项研究发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可诱导人多种血管内皮细胞中 lncRNA H19 的表达, H19 通过 10-11 转位蛋白 1 (ten-eleven translocation-1, TET1) 依赖的表观遗传机制激活 TGF- β 信号传导和 EndMT,这一结果也在持续性高血糖症小鼠肺微血管内皮细胞中得到证实,表明 lncRNA H19/TET1 轴促进 TGF- β 信号转导与 EndMT 过程^[9]。但在另外一项研究中出现了不一样的结果, H19 在高糖条件下人视网膜内皮细胞中表达下调, H19 过表达通过 Smad 非依赖性丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶 1/2 途径阻碍葡萄糖诱导的 EndMT^[10]。在一项氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导血管内皮细胞 EndMT 的实验中,发现 lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT 1) 表达水平上调, MALAT 1 可通过上调 β -连环蛋白激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 途径调节 EndMT 过程。当 MALAT 1 敲低时又可抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活从而减轻 EndMT^[11]。以上证据表明 lncRNA 可能是 EndMT 潜在的表观遗传介质,有可能成为 PH 的生物标志物和治疗靶点。

1.2 lncRNA 调控细胞增殖

肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cell, PASMC) 和肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 增殖是 PH 的重要病理过程,预防细胞过度增殖可有效降低 PH 死亡率。研究表明, lncRNA 参与了 PH 的细胞增殖过程。QIN 等^[12]发现 lncRNA AC068039.4 在低氧诱导的 PASMC 中表达上调, AC068039.4 通过与 miR-26a-5p 结合,导致其下游靶基因瞬时受体电位阳离子通道 6 (transient

receptor potential canonical 6, TRPC 6) 降解减少, 促进 PSMC 增殖, 说明 lncRNA AC068039.4/miR-26a-5p/TRPC 6 轴在低氧诱导的 PSMC 增殖的调节中起重要作用。其次, 在低氧大鼠模型和低氧人 PSMC 中 lncRNA 生长停滞特异性转录因子 5 (growth-arrest specific transcript 5, GAS 5) 的表达下调, GAS 5 作为一种竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miR-23b-3p 相互作用来调节 KCNK 3 基因的表达, GAS 5 的沉默显著促进了正常和低氧条件下人 PSMC 的增殖和迁移, lncRNA GAS 5/miR-23b-3p/KCNK 3 轴可能是低氧诱导 PSMC 增殖和迁移的机制之一^[13]。WANG 等^[14]发现与正常的肺动脉组织和 PSMC 相比, PAH 患者的肺动脉和 PSMC 中 lncRNA MALAT1 的表达显著上调。MALAT 1 基因敲低可降低 PSMC 的增殖, 而 MALAT 1 的过表达则表现出相反的细胞表型。体外机制分析显示 lncRNA MALAT 1/hsa-miR-124-3p.1/KLF 5 轴在 PSMC 增殖中起重要作用。另一项研究发现, lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene1, TUG 1) 在低氧处理小鼠的肺动脉和 PAH 患者中显著上调, TUG 1 通过 miR-328 促进 PSMC 中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 促进细胞增殖和肺血管重塑^[15]。CARMAN 等^[16]发现 PAH 男性患者的 PAEC 中 lncRNA X 染色体失活特异转录本 (X-inactive specific transcript, Xist) 表达增加, Xist 表达水平与 PAEC 增殖能力之间存在显著相关性。ZHENG 等^[17]在 PH 小鼠模型的肺组织和人 PAEC 中发现 YTH 结构域蛋白 1 (一种 RNA 甲基化阅读蛋白) 下调, 体外实验表明 YTH 结构域蛋白 1 参与了 PAEC 增殖和内皮功能障碍过程, 通过构建 ceRNA 网络发现这一过程可能是通过 lncRNA Entr1-202 与 miR-125-3p 相互作用实现的。由此可见, lncRNA 是 PSMC 和 PAEC 增殖的重要调节因子, 参与肺血管重塑, 促进 PH 的发生发展, 可能作为 PH 潜在的治疗靶点。

1.3 lncRNA 调控细胞迁移

细胞迁移是由于感受到外部信号而通过细胞体变形的定向运动。目前, 许多研究表明细胞迁移与 lncRNA 有关。HAN 等^[18]发现在低氧诱

导的 PSMC 中 lncRNA 癌易感性候选基因 2 (cancer susceptibility candidate 2, CASC2) 表达下调, 过表达 CASC2 可作为 miR-222 的竞争性内源 RNA, 调节 PSMC 中 miR-222 下游靶标生长抑制因子家族成员 5 (inhibitor of growth 5, ING5) 的表达从而减弱低氧诱导的 PSMC 增殖和迁移, 以防止血管重塑和 PH 的发展。另外有研究显示 lncRNA PAXIP 1-AS1 和 RAS 同源基因家族成员 A (recombinant ras homolog gene family, member A, RhoA) 在野百合碱 (monocrotaline, MCT) 诱导的大鼠肺组织和血清中的表达均明显增高, 在低氧诱导的人 PSMC 中也明显增高。细胞实验和动物实验结果显示 PAXIP 1-AS 1 通过募集转录因子 (E26 transformation specific-1, ETS 1) 正向调节 WAS/WASL 相互作用蛋白家族成员 1 (WAS/WASL interacting protein family member 1, WIPF 1), 而 WIPF 1 调节 RhoA 的翻译后水平从而促进低氧诱导的 PSMC 的迁移。这些结果显示 lncRNA PAXIP 1-AS1 通过 ETS 1/WIPF 1/RhoA 轴促进 PSMC 的迁移^[19]。此外, lncRNA INK4 位点中的反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 在缺氧诱导的人 PSMC 中的表达显著下调。ANRIL 的下调影响了细胞周期, 使更多的 PSMC 从 G₀/G₁ 期进入 G₂/M+S 期, 增加缺氧条件下 PSMC 的迁移^[20]。lncRNA MALAT 1 在 PH 患者血浆和缺氧诱导的人 PSMC 中呈高表达, MALAT 1 是 miR-503 的“分子海绵”, 通过 miR-503 调控下游靶基因 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR 4) 的表达促进 PSMC 的增殖和迁移^[21]。DOU 等^[22]在低氧处理的 PSMC 和 PH 患者的血清中观察到 lncRNA 核副啄木鸟组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT 1) 表达水平升高, 通过沉默 NEAT 1 的表达可通过 miR-34a-5p 调控 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 的表达来缓解 PH 的进展。综上, lncRNA 通过促进细胞迁移参与 PH 的发生和发展。

1.4 lncRNA 调控细胞凋亡

PSMC 和 PAEC 对凋亡的抵抗是 PH 血管重塑的关键因素之一, 其直接导致细胞不受控制的增殖。研究显示在 PAH 患者的肺组织和缺氧的人 PSMC 中, lncRNA Ang 362、miR-221 和

miR-222 的表达显著增加。Ang 362 上调 PASM 中 miR-221 和 miR-222 的表达,激活核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,使 PASM 凋亡减少^[23]。YANG 等^[24]证实了 lncRNA 牛磺酸上调基因 1(taurine up-regulated gene1, Tug 1) 在低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)小鼠和 HPH-PASM 中高表达,Tug 1 的沉默通过与 miR-374 c 结合而下调叉头框蛋白 C1(forkhead box C1, Foxc 1) 的表达,从而抑制 PASM 的增殖和迁移,同时促进 PASM 的凋亡,并通过 Notch 信号通路阻止 HPH 中的肺血管重构。lncRNA Tug 1/miR-374 c/Foxc 1 信号轴可作为基于减弱肺血管重构的 HPH 潜在的治疗靶点。此外,HP 患者肺动脉和低氧诱导的人 PASM 中 lncRNA 肺动脉高压相关因子(pulmonary arterial hypertension related factor, PAHRF) 表达下调,PAHRF 作为 miR-23a-3p 海绵,沉默 PAHRF 可上调 miR-23a-3p 的表达,通过下调 MST 1 基因的表达从而减少 PASM 凋亡。因此,lncRNA PAHRF/miR-23a-3p/MST 1 轴是 PH 治疗的一个潜在靶点^[25]。此外,GONG 等^[26]发现低氧诱导的大鼠肺动脉组织和 PASM 中 lncRNA CASC 2 的表达降低,通过流式细胞术检测证实了 CASC 2 的上调可促进 PASM 的凋亡,但 CASC 2 促进 PASM 凋亡的机制有待进一步研究。综上可知,lncRNA 参与了 PASM 细胞凋亡的过程,这对探索 PH 的分子机制和治疗靶点具有重要意义。但近年来 lncRNA 在 PAEC 中的资料较少,值得进一步关注和研究。

1.5 lncRNA 影响内皮细胞血管再生

血管再生指在原有血管基础上重建形成新血管的过程,血管新生引起的血管壁结构和功能的病理变化,是肺动脉高压的病理特征之一。lncRNA 参与调控内皮细胞、血管内皮生成因子、miRNA 等生物分子的表达对血管再生有调控作用^[4]。FENG 等^[27]证实了 miR-382-3p 的过表达可促进慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)大鼠模型中的肺血管重塑。作者在研究其上游调控机制时发现 CTEPH 大鼠模型肺组织和 PASM 中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升

高,而通过上调 lncRNA GAS 5 的表达水平可靶向 miR-382-3p 降低 CTEPH 大鼠肺组织和 PASM 中 VEGF 的表达,表明 lncRNA GAS 5/miR-382-3p 轴参与了 CTEPH 血管再生过程^[28]。LEISEGANG 等^[29]发现在终末期特发性肺动脉高压患者肺组织和 PAEC 中 lncRNA MANTIS 表达降低,血管形成试验证实了 MANTIS 的沉默可抑制 PAEC 血管生成。MANTIS 通过稳定 Brahma 相关基因-1(Brahma related gene-1, BRG 1) 与染色质重塑复合物因子 BAF 155(brg-1-associated factor 155, BAF155) 的相互作用来提高 BRG 1 的 ATP 酶活性,使 RNA 聚合酶 II 结合到转录起始位点来促进性别决定区 Y 框蛋白 18(sex determining region Y-box 18, SOX 18)、SMAD 同源物 6(SMAD family member 6, SMAD 6) 和鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 II(chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II, COUP-TF II) 的转录从而影响内皮细胞血管再生过程。此外,JOSIPOVIC 等^[30]发现 CTEPH 患者的肺血管样本中 lncRNA NONHSAT073641 表达明显上调,以人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 作细胞模型研究其与内皮细胞血管生成的相关性,对 HUVEC 进行 NONHSAT073641 敲低后,发现 HUVEC 的管形成能力降低,但具体机制待进一步探索。因此,lncRNA 参与了 PH 血管再生过程,可通过 lncRNA 调控肺血管再生来缓解 PH。

1.6 lncRNA 参与氧化应激

氧化应激在 PH 病理生理学中起关键作用。氧化还原稳态的改变会产生过量的活性氧,诱导氧化应激和随后的生物分子改变,促进肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞的增殖,诱导 PH 的发生^[31]。LI 等^[32]采用低氧诱导建立 HPH 大鼠动物模型以及低氧诱导的人 PAEC 建立体外 HPH 模型,发现 lncRNA 心肌梗死相关转录本(myocardial infarction association transcript, MIAT) 在体内和体外 HPH 模型中均上调,miR-29a-5p 和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf 2) 蛋白下调。通过敲低 MIAT 可上调 Nrf 2 蛋白,并使氧化应激指标活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛(malondialdehyde, MDA) 的活性降低,抑制了缺氧

诱导的 PAEC 的氧化应激。因此, lncRNA MIAT 可能通过海绵样作用于 miR-29a-5p, 抑制 Nrf 2 通路, 加重 HPH 模型的氧化应激, 从而促进 HPH 的发展。此外, lncRNA MALAT1 在 PAH 患者的血浆和低氧诱导的人 PASM C 中表达上调^[33]。动物实验结果显示下调 MALAT1 可降低 MDA 和 ROS 的表达从而减轻氧化应激反应, 其机制可能与 Notch 信号通路激活受抑制有关^[34]。有研究报道, lncRNA H19 在失代偿性右心衰竭的 PAH 患者中表达上调, 在 MCT 和肺动脉带处理的大鼠模型中也观察到类似的结果^[35]。在另一项研究中, 使用氧化低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞功能障碍的细胞模型中同样证实了 H19 表达上调, 通过 H19 敲低使血管内皮细胞中 ROS 和 MDA 水平降低, 从而减轻内皮细胞的氧化应激^[36]。综上, lncRNA 参与了 PH 的氧化应激过程, 靶向 lncRNA 将为缓解 PH 的进展提供新思路。

1.7 lncRNA 参与免疫炎症

在生理状态下, 血管的收缩和松弛保持平衡状态, 当免疫炎症反应发生时, 会产生各种炎症因子和氧自由基来破坏内皮细胞, 导致其功能障碍。血管舒张物质和血管收缩物质之间的平衡被打破, 使肺血管压力异常增加^[37]。YANG 等^[38]在低氧条件下培养人胚肺成纤维-1 (human fetal lung fibroblast-1, HFL-1) 细胞, 模拟 HPH 的病理过程。与常氧组相比, lncRNA HAS 2-AS 1 在缺氧组 HFL-1 细胞中表达显著增加。同时, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达也增加。当 HAS 2-AS 1 敲低后, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达水平随之降低。因此, 缺氧条件下 lncRNA HAS 2-AS 1 促进了 HFL-1 细胞炎症反应, 这为 HPH, 特别是 HPH 合并特发性肺纤维化提供了潜在的治疗靶点。CAI 等^[39]基于生物信息学的方法筛选出 PAH 患者的差异表达基因, 发现这些基因主要富集在炎症相关通路中, 进一步构建 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络, 将 mRNA C-C 趋化因子受体 7 (C-C chemokine receptor type 7, CCR 7) 及其相关分子, 包括 hsa-let-7 e-5 p 和 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 12 (small nucleolar RNA host gene 12, SNHG 12) 确定为 PAH 可能的靶点, 并在

PH 小鼠模型和人 PASM C 中进行体内和体外实验, 验证了 SNHG 12 可通过与 hsa-let-7e-5p 结合在调节 CCR 7 表达中发挥 ceRNA 的作用, 参与 PH 的发病机制。JIANG 等^[40]发现 PAH 患者血清和低氧诱导人 PASM C 中 lncRNA SRY 盒转录因子 2 重叠转录本 (SRY-box transcription factor 2 overlapping transcript, SOX 2-OT) 表达增加。通过沉默 SOX 2-OT 可降低 PASM C 中炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的水平和小泛素相关修饰物 1 (small ubiquitin-related modifier 1, SUMO 1) 水平, 而下调 miR-455-3p 的表达则出现相反的结果, 这些结果表明沉默 SOX 2-OT 可能通过调节 miR-455-3p/SUMO 1 轴来减弱缺氧诱导的炎症反应, 从而防止血管重塑和 PAH 进展, 抑制 lncRNA SOX 2-OT 可能成为 PAH 的治疗靶点。因此, lncRNA 参与了免疫炎症相关 PH 进展, 免疫疗法和抗炎治疗等新方法可能是延缓 PH 进展的潜在策略。

2 总结与展望

PH 是一种起病隐匿的慢性进展性疾病, 其发病率和死亡率较高, 尚缺乏有效治疗措施。随着高通量测序技术的发展, 发现 lncRNA 与 PH 的发生和发展密切相关。lncRNA 对 PH 的 EndMT、细胞增殖、细胞迁移、细胞凋亡、血管再生、氧化应激、血管炎症方面具有调控作用, 参与 PH 肺血管重构过程, 为 PH 的治疗提供了新思路。目前, 虽然研究发现 PH 患者和动物模型中差异表达的 lncRNA 不在少数, 但只有少部分 lncRNA 的功能和作用靶点得到深入研究 (表 1), 很多 lncRNA 在 PH 中的作用机制仍不清楚。且 lncRNA 的研究主要集中在调控 PASM C 功能中, 在其他细胞中调控的研究相对较少。此外, lncRNA 作为治疗靶点的开发仍局限于临床前研究, 尽管部分 lncRNA 在 PH 细胞实验和动物模型中显示出一定的治疗潜力, 但由于动物和人类之间部分 lncRNA 进化保守性的问题对药物开发和临床治疗也带来了挑战, 且 lncRNA 在不同细胞类型和组织中的多种通路以及基于 lncRNA 治疗的脱靶效应, 应谨慎考虑在临床研究中的应用, 值得国内外相关领域研究者进一步深入研究。

表 1 lncRNA 在 PH 中的表达及其功能
Table 1 Expression of lncRNA in PH and their functions

长链非编码 RNA lncRNA	在 PH 中的表达 Expression in PH	相互作用的 miRNA Interacting miRNA	功能 Functions	靶点/通路 Target/Pathway
H19	↑	/	内皮-间充质转化 ↑ EndMT	TET 1 ^[9]
MALAT 1	↑	/	内皮-间充质转化 ↑ EndMT	Wnt/ β -catenin ^[11]
AC068039. 4	↑	miR-26a-5p	细胞增殖 ↑ Proliferation ↑	TRPC 6 ^[12]
GAS 5	↓	miR-23b-3p	细胞增殖 ↓ Proliferation ↓	KCNK 3 ^[13]
MALAT 1	↑	hsa-miR-124-3p. 1	细胞增殖 ↑ Proliferation ↑	KLF 5 ^[14]
TUG 1	↑	miR-328-3p	细胞增殖 ↑ Proliferation ↑	PCNA ^[15]
CASC 2	↓	miR-222	细胞迁移 ↓ Migration ↓	ING 5 ^[18]
PAXIP 1-AS1	↑	/	细胞迁移 ↑ Migration ↑	ETS 1/WIPF 1/RhoA ^[19]
MALAT1	↑	miR-503	细胞迁移 ↑ Migration ↑	TLR 4 ^[21]
NEAT1	↑	miR-34a-5p	细胞迁移 ↑ Migration ↑	KLF4 ^[22]
Ang 362	↑	miR-221、miR-222	细胞凋亡 ↓ Apoptosis ↓	NF- κ B ^[23]
Tug 1	↑	miR-374 c	细胞凋亡 ↑ Apoptosis ↑	Foxc 1 ^[24]
PAHRF	↓	miR-23a-3p	细胞凋亡 ↑ Apoptosis ↑	MST 1 ^[25]
GAS 5	↓	miR-382-3p	血管再生 ↓ Angiogenesis ↓	VEGF ^[28]
MANTIS	↓	/	血管再生 ↑ Angiogenesis ↑	BRG 1 ^[29]
MIAT	↑	miR-29a-5p	氧化应激 ↑ Oxidative stress ↑	Nrf 2 ^[32]
MALAT1	↑	/	氧化应激 ↑ Oxidative stress ↑	Notch ^[34]
SNHG 12	↓	hsa-let-7e-5p	血管炎症 ↓ Inflammation ↓	CCR 7 ^[39]
SOX 2-OT	↑	miR-455-3p	血管炎症 ↑ Inflammation ↑	SUMO 1 ^[40]

注：↑：上调；↓：下调。
Note. ↑, Up-regulation. ↓, Down-regulation.

参考文献：

[1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. G Ital Cardiol, 2023, 24(4 Suppl 1): e1-e116.

[2] HOEPER M M, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of pulmonary hypertension [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.

[3] DENG L, HAN X, WANG Z, et al. The landscape of noncoding RNA in pulmonary hypertension [J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 796.

[4] 刘浪, 王海存, 刘广麟, 等. 肿瘤中 HAGLR 反义长链非编码 RNA 的表达与机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 102-106.

LIU L, WANG H C, LIU G L, et al. Expression and regulatory mechanisms of HAGLR opposite-strand long non-coding RNA in tumors [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32

- (5): 102–106.
- [5] 贡时雨, 范慧敏, 张旭敏, 等. LncRNA 在心力衰竭预后判断和治疗中的潜力研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 102–105.
GONG S Y, FAN H M, ZHANG X M, et al. Research progress of LncRNA in prognosis and treatment of heart failure [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(2): 102–105.
 - [6] JIN Q, ZHAO Z, ZHAO Q, et al. Long noncoding RNAs: emerging roles in pulmonary hypertension [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(5): 795–815.
 - [7] WANG E, WANG H, CHAKRABARTI S. Endothelial-to-mesenchymal transition: an underappreciated mediator of diabetic complications [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1050540.
 - [8] MONTEIRO J P, RODOR J, CAUDRILLIER A, et al. MIR503HG loss promotes endothelial-to-mesenchymal transition in vascular disease [J]. Circ Res, 2021, 128(8): 1173–1190.
 - [9] CAO T, JIANG Y, LI D, et al. H19/TET1 axis promotes TGF- β signaling linked to endothelial-to-mesenchymal transition [J]. FASEB J, 2020, 34(6): 8625–8640.
 - [10] THOMAS A A, BISWAS S, FENG B, et al. lncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy [J]. Diabetologia, 2019, 62(3): 517–530.
 - [11] LI H, ZHAO Q, CHANG L, et al. LncRNA MALAT1 modulates ox-LDL induced EndMT through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 62.
 - [12] QIN Y, ZHU B, LI L, et al. Overexpressed lncRNA AC068039.4 contributes to proliferation and cell cycle progression of pulmonary artery smooth muscle cells via sponging miR-26a-5p/TRPC6 in hypoxic pulmonary arterial hypertension [J]. Shock, 2021, 55(2): 244–255.
 - [13] HAO X, LI H, ZHANG P, et al. Down-regulation of lncRNA Gas5 promotes hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation by regulating KCNK3 expression [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 889: 173618.
 - [14] WANG D, XU H, WU B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 sponges miR-124-3p.1/KLF5 to promote pulmonary vascular remodeling and cell cycle progression of pulmonary artery hypertension [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 871–884.
 - [15] WANG S, CAO W, GAO S, et al. TUG1 regulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension [J]. Can J Cardiol, 2019, 35(11): 1534–1545.
 - [16] CARMAN B L, QIN S, PREDESCU D N, et al. Dysregulation of the long noncoding RNA X-inactive-specific transcript expression in male patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Pathol, 2024, 194(8): 1592–1606.
 - [17] ZHENG H, WU D, CHEN X, et al. Endothelial downregulation of nuclear m6A reader YTHDC1 promotes pulmonary vascular remodeling in sugen hypoxia model of pulmonary hypertension [J]. Heliyon, 2024, 10(3): e24963.
 - [18] HAN Y, LIU Y, YANG C, et al. LncRNA CASC2 inhibits hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration by regulating the miR-222/ING5 axis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 21.
 - [19] SONG R, LEI S, YANG S, et al. LncRNA PAXIP1-AS1 fosters the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension via ETS1/WIPF1/RhoA axis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(15): 7321–7334.
 - [20] WANG S, ZHANG C, ZHANG X. Downregulation of long non-coding RNA ANRIL promotes proliferation and migration in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(2): 589–596.
 - [21] HE M, SHEN J, ZHANG C, et al. Long-chain non-coding RNA metastasis-related lung adenocarcinoma transcript 1 (malat1) promotes the proliferation and migration of human pulmonary artery smooth muscle cells (hPASMCs) by regulating the microRNA-503 (miR-503)/toll-like receptor 4 (TLR4) signal axis [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923123.
 - [22] DOU X, MA Y, QIN Y, et al. NEAT1 silencing alleviates pulmonary arterial smooth muscle cell migration and proliferation under hypoxia through regulation of miR-34a-5p/KLF4 *in vitro* [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 749.
 - [23] WANG H, QIN R, CHENG Y. LncRNA-Ang362 promotes pulmonary arterial hypertension by regulating miR-221 and miR-222 [J]. Shock, 2020, 53(6): 723–729.
 - [24] YANG L, LIANG H, SHEN L, et al. LncRNA Tug1 involves in the pulmonary vascular remodeling in mice with hypoxic pulmonary hypertension via the microRNA-374c-mediated Foxc1 [J]. Life Sci, 2019, 237: 116769.
 - [25] LIU Y, HU R, ZHU J, et al. The lncRNA PAHRF functions as a competing endogenous RNA to regulate MST1 expression by sponging miR-23a-3p in pulmonary arterial hypertension [J]. Vascu Pharmacol, 2021, 139: 106886.
 - [26] GONG J, CHEN Z, CHEN Y, et al. Long non-coding RNA CASC2 suppresses pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and phenotypic switch in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 53.
 - [27] FENG X, WANG K, YANG T, et al. Overexpressed microRNA (miR)-382-3p promoted vascular remodeling via suppressing autophagy-related protein 7 (ATG7) in chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension [EB/OL]. [2023-08-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37608664/>.
- [28] FENG X, WANG K, YANG T, et al. LncRNA-GAS5/miR-382-3p axis inhibits pulmonary artery remodeling and promotes autophagy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Genes Genomics*, 2022, 44 (4): 395-404.
- [29] LEISEGANG M S, FORK C, JOSIPOVIC I, et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function [J]. *Circulation*, 2017, 136(1): 65-79.
- [30] JOSIPOVIC I, FORK C, PREUSSNER J, et al. PAFAH1B1 and the lncRNA NONHSAT073641 maintain an angiogenic phenotype in human endothelial cells [J]. *Acta Physiol*, 2016, 218(1): 13-27.
- [31] POYATOS P, GRATACÓS M, SAMUEL K, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in pulmonary hypertension [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1006.
- [32] LI W W, CAO A H, SUN F Y. LncRNA MIAT stimulates oxidative stress in the hypoxic pulmonary hypertension model by sponging miR-29a-5p and inhibiting Nrf2 pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 9022-9029.
- [33] LIU J, ALI M K, MAO Y. Emerging role of long non-coding RNA MALAT1 related signaling pathways in the pathogenesis of lung disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1149499.
- [34] XUE Y Z, LI Z J, LIU W T, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 alleviates vascular lesion and vascular remodeling of rats with hypertension [J]. *Aging*, 2019, 11 (14): 5192-5205.
- [35] OMURA J, HABBOUT K, SHIMAUCHI T, et al. Identification of long noncoding RNA H19 as a new biomarker and therapeutic target in right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2020, 142(15): 1464-1484.
- [36] CAO L, ZHANG Z, LI Y, et al. LncRNA H19/miR-let-7 axis participates in the regulation of ox-LDL-induced endothelial cell injury via targeting periostin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 496-503.
- [37] ZHAO H, SONG J, LI X, et al. The role of immune cells and inflammation in pulmonary hypertension: mechanisms and implications [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1374506.
- [38] YANG X, QI F, WEI S, et al. The transcription factor C/EBP β promotes HFL-1 cell migration, proliferation, and inflammation by activating lncRNA HAS2-AS1 in hypoxia [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 651913.
- [39] CAI M, LI X, DONG H, et al. CCR7 and its related molecules may be potential biomarkers of pulmonary arterial hypertension [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(6): 1565-1578.
- [40] JIANG Y, HEI B, HAO W, et al. Clinical value of lncRNA SOX2-OT in pulmonary arterial hypertension and its role in pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, migration, apoptosis, and inflammatory [J]. *Heart Lung*, 2022, 55: 16-23.

[收稿日期]2024-07-02