

长链非编码 RNA 与颈动脉粥样硬化关系的研究进展

陈红芳 程兴 王建伟 邵慧军 潘小玲

【摘要】长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度>200 个核苷酸的非编码 RNA,与血管炎症、内皮细胞、单核巨噬细胞及血管平滑肌细胞密切相关。颈动脉粥样硬化(CAS)的病理生理机制涉及内皮细胞功能紊乱、血管平滑肌细胞和巨噬细胞活化,最终导致血管壁纤维化。lncRNA 在 CAS 形成中所起的作用受到越来越多的关注。本文就近几年 lncRNA 与 CAS 的关系研究作一综述。

【关键词】长链非编码 RNA 颈动脉粥样硬化 巨噬细胞 平滑肌细胞 内皮细胞

动脉粥样硬化是动脉管壁发生了非炎性病变,伴血管内膜细胞内外脂质聚积,进而导致管壁增厚变硬、弹性减低及管腔狭窄。颈动脉粥样硬化(carotid artery atherosclerosis, CAS)是全身动脉粥样硬化的一部分,常常作为筛查动脉粥样硬化的窗口。流行病学调查显示,脑血管意外的年发病率为 250/10 万,是冠心病的 5 倍^[1]。大量研究表明,CAS 是导致缺血性脑梗死的主要原因^[2]。颈动脉的硬化程度、血流量与脑梗死有着非常密切的关系^[3]。CAS 多发生于颈动脉分叉部,近 90% 的病变位于颈内动脉起始的膨隆部^[4]。目前,CAS 的发生、发展在基因与分子水平的具体调控机制仍未完全明确。近年来,关于长链非编码 RNA(lncRNA)与 CAS 关系受到越来越多关注。因此,笔者就近几年 lncRNA 与 CAS 的关系研究作一综述。

1 lncRNA 概述

lncRNA 的概念是 2002 年由日本科学家首次提出的,通常是指长度>200 个核苷酸的非编码 RNA。lncRNA 广泛存在于各种生命体中,大部分 lncRNA 位于细胞核,仅 15% 的 lncRNA 位于细胞质^[5]。lncRNA 参与了表观遗传调节、X 染色体沉默、基因组印记、染色质修饰、转录激活、转录干扰以及核内运输等多种重要的调控过程,因而与多种疾病的发生、发展有关^[6-7]。

2 CAS 概述

动脉粥样硬化是一类慢性血管疾病,其病理特点主要是血管壁炎症和重塑。颈动脉起始处或分叉处由于存在血流动力学的改变,易导致动脉粥样硬化斑块形成。CAS 常被用于缺血性脑血管事件的评估,受到了越来越多的关注。动脉粥样硬化的病理生理机制较为复杂,主要是各种刺激因子(血流紊乱、氧化脂蛋白等)所致的内皮细胞激活,进一步活化血管平滑肌细胞、其他细胞(巨噬细胞、脂肪细胞、血小板等),形成血管壁的纤维化^[8]。目前越来越多的证据表明,lncRNA 与内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞的关系密切。

3 lncRNA 与 CAS

3.1 lncRNA 与巨噬细胞 lncRNA 表达水平的改变,能够诱导单核巨噬细胞(THP1)的激活及进一步表达 TNF- α ,其中 lnc1992(即 THRIL)被证实许多人体组织中表达,通过下调 THRIL 及其结合蛋白可以调节 TNF- α 的表达,并可能在先天免疫应答和炎症疾病中具有重要作用。同时发现在 Pam3CSK4 处理过的单核巨噬细胞中,THRIL 可抑制炎症反应;这表明 THRIL 本身可能作为一个促炎因子,参与炎症疾病的发生、发展^[9]。早期聚集在动脉壁内的巨噬泡沫细胞不只是吞噬多余脂质,在比较成熟的粥样硬化病变处,这些细胞也会产生大量炎症介质前体物质。lncRNA RP5-833A20.1 能通过诱导 has-miR-382-5p 表达而抑制核转录因子 I- α ,进而抑制巨噬细胞胆固醇流出,促进炎症因子的分泌^[10]。CDK4 抑制物基因座中的反义非编码 RNA(ANRIL)是 Chr9p21 的主要候选基因,通过检测病理刺激条件下的 ANRIL,发现其明显被促炎因子诱

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2019-136

基金项目:浙江省公益技术应用研究计划项目(2016C33228);

浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYB417)

作者单位:321000 浙江大学金华医院神经内科

通信作者:潘小玲,E-mail:icangetit007@163.com

导表达,通过诱导沉默相关基因功能和染色质免疫沉淀方法显示 NF- κ B 介导 TNF- α 诱导的 ANRIL 表达, RNA 测序结果显示在 TNF- α 处理下沉默 ANRIL 可以引起炎症因子如 IL-6、IL-8 失调^[11]。另外, Huang 等^[12]研究发现 lncTGFB2-OT1 水平显著升高能够促进巨噬细胞炎症水平。

3.2 lncRNA 与平滑肌细胞 血管平滑肌细胞的异常增殖在 CAS 的形成中起着重要作用。对平滑肌细胞全基因组关联研究(GWAS)已经鉴定出在染色体 9p21 基因座上导致心血管疾病风险的 ANRIL 突变体, ANRIL 长突变体和短突变体通过调控细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKN2B、TDGF1)与动脉粥样硬化密切相关^[13]。小鼠模型已经证实 ANRIL 通过 cis-acting 机制调节 CDKN2A/B 表达,并且在增殖与衰老中起着关键作用^[14]。lncRNA-SENCR 在平滑肌细胞和内皮细胞中特异表达,可能与人类肌肉细胞迁移有关。研究结果表明,在 db/db 小鼠中,通过下调 SENCER 促进平滑肌细胞上调 FoxO1 和 TRPC6,从而促进细胞增殖和迁移^[15]。

3.3 lncRNA 与内皮细胞 在 CAS 发病过程中,血管内皮损伤促使内皮细胞释放 TNF- α ,而 TNF- α 能诱导血管细胞黏附分子的表达,进而促使脂质摄取,使 CAS 斑块不断扩大^[16]。He 等^[17]发现 lncRNA-p21 促进细胞凋亡并诱导细胞周期进程,且通过与 miR-130b 直接结合而降低 miR-130b 表达,揭示了 lncRNA-p21 在血管内皮细胞生长中的关键作用。但 Wu 等^[18]发现 lncRNA-p21 在体外能抑制血管平滑肌细胞,在小鼠颈动脉损伤模型中抑制 lncRNA-p21 会导致体内新内膜增生,因此 lncRNA-p21 可作为一个细胞增殖与凋亡的新型调节因子。SENCER 是一个在内皮细胞中高表达的 lncRNA, Boulberdaa 等^[19]发现 SENCER 能诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖,同时促使多能细胞向内皮细胞分化并控制 HUVEC 的血管生成能力。Li 等^[20]研究表明,斑马鱼、小鼠和人体中含有酪氨酸激酶的免疫球蛋白和表皮生长因子同源结构域-1(tie-1)的天然反义转录物(tie-1AS lncRNA), tie-1AS lncRNA 在体内可以选择性结合 tie-1 mRNA 并调节 tie-1 转录水平,导致内皮细胞接触点的特定缺陷;在人病变血管样本中 tie-1 和 tie-1AS lncRNA 的表达比例发生改变,提示非编码 RNA 介导的基因表达的转录调控在生理过程(如血管发育)中也发挥了重要作用。Michalik 等^[21]鉴定了人内皮细胞中 lncRNA 的表达特征,阐明了高表达的肺腺癌转移相关转录物 1(MALAT1)的功能,研究结果发现不同来源的内皮细胞都表达相对高水平的保守

lnc MALAT1、牛磺酸上调基因 1(TUG1)、母系表达 3(MEG3)、lnc00657 和 lnc00493;沉默 MALAT1 会使内皮细胞从增殖性表型向迁移性表型转变,减少体内血管生成,这提示 MALAT1 在调节内皮细胞功能和血管生成方面有着重要作用。

3.4 lncRNA 与 CAS 目前,部分证据表明 lncRNA 可能在 CAS 形成中发挥作用,如 Wu 等^[18]在小鼠 CAS 模型中发现, lncRNA-p21 可以抑制血管平滑肌细胞的增殖并促使其凋亡,从而起到促动脉粥样硬化的作用。最近, Chen 等^[22]建立大鼠 CAS 模型并对颈动脉斑块作基因组测序及信息学分析,发现 lncRNA 与相关信使 RNA 存在复杂的调控关系。

4 展望

lncRNA 可能影响 CAS 形成的多个过程,包括血管内皮细胞功能、血管平滑肌细胞增殖、炎症反应等。由于 lncRNA 的作用靶点众多、调控网络复杂,其具体功能及下游各项调控轴的作用机制有待进一步深入研究及阐明。并且,目前 lncRNA 在 CAS 中所起作用的认识尚处于初级阶段,且多局限于动物模型或细胞离体实验,后续应进一步在人体外周血乃至病理组织中探讨 lncRNA 的调控机制。随着对 lncRNA 在 CAS 发病机制的认识进一步加深,相信对未来诊断、精准治疗都将产生深远的影响。

5 参考文献

- [1] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(9):641-654. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
- [2] Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(2). DOI:10.1161/JAHA.116.005179.
- [3] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(2):191-204. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.306256.
- [4] Helck A, Bianda N, Canton G, et al. Intra-individual comparison of carotid and femoral atherosclerotic plaque features with in vivo MR plaque imaging[J]. International Journal of Cardiovascular Imaging, 2015, 31(8):1611-1618. DOI:10.1007/s10554-015-0737-4.
- [5] Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2):917-924. DOI:10.1016/j.atheroscle-

rosis.2011.09.024.

- [6] Yang L, Bai HS, Deng Y, et al. High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion.[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2015, 19(17):3187.
- [7] Harrow J, Frankish A, Gonzalez JM, et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project[J]. Genome Research, 2012, 22(9):1760. DOI:10.1101/gr.135350.111.
- [8] Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized lowdensitylipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts[J]. MediatorsInflamm, 2013, 2013: 714653. DOI:10. 1155/2013/714653.
- [9] Li Z, Ti CC, Chang KY, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNF- α expression through its interaction with hnRNPL[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(3):1002–1007. DOI:10. 1073/pnas.1313768111.
- [10] Hu YW, Zhao JY, Li SF, et al. RP5–833A20.1/miR–382–5p/NFIA–dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2015, 35(1):87.DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304296.
- [11] Zhou X, Han X, Wittfeldt A, et al. Long non–coding RNA ANRIL regulates inflammatory responses as a novel component of NF- κ B pathway [J]. Rna Biology, 2015, 13(1):98–108. DOI: 10.1080/15476286.2015.1122164.
- [12] Huang S, Lu W, Ge D, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2–OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells[J]. Autophagy, 2015, 11(12):2172. DOI:10.1080/15548627.2015.1106663.
- [13] Jarinova O, Stewart AFR, Roberts R, et al. Functional Analysis of the Chromosome 9p21.3 Coronary Artery Disease Risk Locus[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2009, 29(10):1671–1677. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.189522.
- [14] Pasmant E, Sabbagh A, Vidaud M, et al. ANRIL, a long, noncoding RNA, is an unexpected major hotspot in GWAS[J]. Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2011, 25(2):444. DOI:10. 1096/fj.10–172452.
- [15] Zou ZQ, Xu J, Li L, et al. Down–regulation of SENCER promotes smooth muscle cells proliferation and migration in db/db, mice through up–regulation of FoxO1 and TRPC6[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2015, 74(4):35–41. DOI:10.1016/j.biopha. 2015.06.009.
- [16] Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy [J]. Journal of the American College of Cardiology, 1995, 25 (1): 83–90.
- [17] He C, Ding JW, Li S, et al. The Role of Long Intergenic Noncoding RNA p21 in Vascular Endothelial Cells[J]. Dna & Cell Biology, 2015, 34(11):677. DOI:10.1089/dna.2015.2966.
- [18] 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114. 011675.
- [19] Boulberdaa M, Scott E, Ballantyne M, et al. A Role for the Long Noncoding RNA SENCER in Commitment and Function of Endothelial Cells[J]. Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy, 2016, 24(5):978–990. DOI: 10.1038/mt.2016.41.
- [20] Li K, Blum Y, Verma A, et al. A noncoding antisense RNA in tie–1 locus regulates tie–1 function in vivo[J]. Blood, 2010, 115 (1):133. DOI:10.1182/blood–2009–09–242180.
- [21] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. Circulation Research, 2014, 114(9):1389. DOI:10.1161/ CIRCRESAHA.114.303265.
- [22] Chen L, Yao H, Hui JY, et al. Global transcriptomic study of atherosclerosis development in rats[J]. Gene, 2016, 592(1): 43–48. DOI:10.1016/j.gene.2016.07.023.

(收稿日期:2019–01–11)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 727 页)

research and opportunities for novel therapeutic targets [J]. Cancer Lett, 2016, 370(2):268–274.DOI:10.1016/j.canlet.2015. 11.003.

- [51] Koch U, Krause M, Baumann M. Cancer stem cells at the crossroads of current cancer therapy failures–radiation oncology perspective[J]. Semin Cancer Biol, 2012, 20(2):116–124. DOI:10.1016/j.semcancer.2010.02.003.

- [52] 孟红梅,刘伟东,王文波.骨肉瘤干细胞的研究进展[J].中华临床医师杂志, 2013, 7(3):1229–1231. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674–0785.2013.03.083.

- [53] Li F, Tiede B, Massagué J, et al. Beyond tumorigenesis:cancer stem cell in metastasis[J].Cell Res,2007,17(1):3–14.DOI:10.1038/ sj.cr.7310118.

(收稿日期:2018–06–10)

(本文编辑:陈丹)