

- glial activation; from basic science to clinics [J]. *Glia*, 2014, 62(11):1831-1855.
- [8] Wang Y, Liu G, Hong D, et al. White matter injury in ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2016(141):45-60.
- [9] Kummer TT, Magnoni S, MacDonald CL, et al. Experimental subarachnoid haemorrhage results in multifocal axonal injury [J]. *Brain*, 2015, 138(9):2608-2618.
- [10] Egashira Y, Hua Y, Keep RF, et al. Acute white matter injury after experimental subarachnoid hemorrhage: potential role of lipocalin 2 [J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2141-2143.
- [11] Sharp DJ, Ham TE. Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(6):558-563.
- [12] Friess SH, Lapidus JB, Kummer TT. Decompressive craniectomy reduces white matter injury after controlled cortical impact in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(11):791-800.
- [13] Wagner KR, Dean C, Beiler S, et al. Plasma infusions into porcine cerebral white matter induce early edema, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine gene expression and DNA fragmentation; implications for white matter injury with increased blood-brain-barrier permeability [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2(2):149-155.
- [14] Ueno M, Akiguchi I, Hosokawa M, et al. Blood-brain barrier permeability in the periventricular areas of the normal mouse brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99(4):385-392.
- [15] Egashira Y, Zhao H, Hua Y, et al. White matter injury after subarachnoid hemorrhage: role of blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Stroke*, 2015, 46(10):2909-2915.
- [16] Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, et al. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2013, 136(1):28-42.
- [17] Moxon-Emre I, Schlichter LC. Neutrophil depletion reduces
- blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(3):218-235.
- [18] Culbert AA, Skaper SD, Howlett DR, et al. MAPK-activated protein kinase 2 deficiency in microglia inhibits pro-inflammatory mediator release and resultant neurotoxicity. Relevance to neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(33):23658-23667.
- [19] Sowa P, Bjornerud A, Nygaard GO, et al. Reduced perfusion in white matter lesions in multiple sclerosis [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(12):2605-2612.
- [20] Irving EA, Bentley DL, Parsons AA. Assessment of white matter injury following prolonged focal cerebral ischaemia in the rat [J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 102(6):627-635.
- [21] Shindo A, Liang AC, Maki T, et al. Subcortical ischemic vascular disease: roles of oligodendrocyte function in experimental models of subcortical white-matter injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1):187-198.
- [22] Muroi C, Kashiwagi Y, Rokugawa T, et al. Evaluation of a filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage using 7.0 Tesla MRI [J]. *J Clin Neurosci*, 2016(28):141-147.
- [23] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Reduced cerebral blood flow and white matter hyperintensities predict poor sleep in heart failure [J]. *Behav Brain Funct*, 2013(9):42.
- [24] Calabrese E, Du F, Garman RH, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter injury in a rat model of repetitive blast-induced traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(10):938-950.
- [25] 蒋超, 王建平. 脑白质损伤患者血液中碱性髓鞘蛋白及不对称二甲基精氨酸的表达水平 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(16):3383-3384.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-06-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.047

## 长链非编码 RNA 在糖尿病心肌病中的研究进展\*

杨萍<sup>1,2</sup>综述, 范忠才<sup>2△</sup>审校

(1. 西南医科大学, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院心内科, 四川泸州 646000)

[关键词] 长链非编码 RNA; 糖尿病心肌病; 研究进展

[中图法分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)26-3725-05

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病患者代谢损伤后的心血管系统主要并发症之一,是不能用高血压、冠心病、心脏瓣膜病等疾病解释的一种特殊的心肌病变。DCM可以引发心肌结构和功能的异常,最终导致心脏功能不

全,甚至心衰、猝死的发生。在这一过程中,长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)扮演了重要角色,本文总结了目前关于 LncRNA 在 DCM 研究中的一些文献,探讨利用 LncRNA 作为糖尿病性心肌病的生物学标记和治疗靶点的重大

\* 基金项目:四川省科技厅-泸州市人民政府-泸州医学院 2014 年联合科研项目资金(0903-00020802)。 作者简介:杨萍(1989-),住院医师,硕士,主要从事心血管方面研究。 △ 通信作者, E-mail: lyfyxk02@163.com。

意义,旨在为 DCM 的预防和治疗提供新的策略。

## 1 DCM 概述

糖尿病患者的心血管并发症主要是由于糖尿病导致的微小血管病变及广泛的心肌细胞灶性变性坏死和心肌纤维重塑,以及由此引发的心肌纤维结构和功能的异常、心室舒张功能减低并最终导致心脏收缩功能减低、心律失常、心力衰竭(后简称心衰)甚至猝死<sup>[1]</sup>。目前研究认为,在无明显心衰及心脏功能障碍前,糖尿病患者的心脏病变就已经出现。这种由糖尿病导致的心脏结构及功能的改变称为 DCM。

目前,对于 DCM 的诊断尚无明确的金标准。临床诊断 DCM 主要是结合糖尿病病史、临床症状、实验室检查、影像学检查、心肌活检等方面,在除外高血压、冠心病、心脏瓣膜病等引起的心肌病变后作出综合判断<sup>[2]</sup>。目前较公认的诊断标准包括:(1)已确诊糖尿病的患者出现心衰;(2)无心脏扩大但存在舒张功能障碍或心脏扩大伴收缩功能障碍;(3)心内膜心肌活检示心肌微血管病变及糖原染色(PAS 染色)阳性;(4)其他微血管病变表现;(5)不能用高血压、冠心病、心脏瓣膜病及其他疾病来解释的心肌疾病<sup>[3]</sup>。

DCM 的病理改变主要包括心肌细胞肥大、室壁增厚,以及心肌细胞坏死和凋亡后心肌间质胶原沉积、心肌间质纤维化增加、微小血管基质增加、基膜肥厚及微动脉瘤形成等心肌损害改变<sup>[4]</sup>;电镜检查可以发现心肌细胞核周围线粒体增多、线粒体肿胀,线粒体周围糖原和脂滴聚集等现象<sup>[5]</sup>。DCM 的发病机制复杂,具体机制目前尚不明确,推测主要与高血糖和胰岛素抵抗导致的心肌细胞能量代谢障碍有关,与其相伴还有脂质代谢异常、炎症细胞因子表达上调、氧化应激、线粒体损伤、心脏自主神经病变和离子通道的异常等。

随着对糖尿病研究的不断深入,人们对糖尿病及其并发症的研究已经进入了基因层面。越来越多的研究表明,非编码 RNA 在 DCM 的发生、发展中具有重要作用。例如,微小 RNA (microRNA, miRNA) 在 DCM 的发生、发展中具有重要作用。然而,LncRNA 与 DCM 关系的研究却处于接近空白状态。本文就目前关于 LncRNA 在 DCM 发生、发展过程中的研究作一综述。

## 2 LncRNAs 概述

既往研究认为 LncRNA 是一类无蛋白质编码功能、转录本长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子。其常见大小为 1 000~2 000 个核苷酸,占全部非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 水平的 80%~90%<sup>[6]</sup>。它们位于细胞核或胞质内,因为缺乏特异完整的开放阅读框而不具有或只具有很低的编码蛋白质的能力,只以 RNA 形式在表观遗传水平、转录水平及转录后水平等层面上对基因的表达进行调控,参与机体绝大多数的病理生理过程,并与临床上包括糖尿病在内的多种疾病的调控密切相关。

根据 LncRNA 转录基因与邻近的蛋白编码基因的位置关系,可将 LncRNA 分为 5 种类型。(1)基因内 LncRNA:从编码蛋白基因的内含子区域转录得到的 LncRNA;(2)基因间 LncRNA:从 2 个编码蛋白质的基因间序列转录得到的 LncRNA;(3)正义 LncRNA:其转录方向和邻近编码蛋白基因的转录方向相同的 LncRNA;(4)反义 LncRNA:其转录方向和邻近编码蛋白基因的转录方向相反的 LncRNA;(5)双向 LncRNA:可同时从与邻近编码蛋白基因的正反 2 个方向转录的 LncRNA。

LncRNA 的分子结构包含 1 级结构和高级结构,其结构的复杂性决定了其功能的复杂性。LncRNA 的 1 级结构为核昔

酸的排列顺序,是其通过碱基互补配对方式与目的基因或目的基因附近的基因结合来直接或间接影响目的基因的表达的结构基础。2012 年,Novikova 等<sup>[7]</sup>报道了人类 SRA LncRNA (steroid receptor RNA activator LncRNA) 的 2 级结构信息并发现其与乳腺癌的发病密切相关。遗憾的是,目前对 LncRNA 高级功能结构研究主要靠计算机手段、生物信息学和数学方法进行预测,还没有更多关于 LncRNA 空间结构(3 级结构及 4 级结构)的实验研究报道。现有的关于 LncRNA 高级结构的认识缺乏也许是对其功能研究较少的一个主要原因。随着研究的深入,对 LncRNA 的结构解析将会加深人们对其功能的理解。

## 3 LncRNA 的生物学功能

随着第 2 代高通量测序技术、计算机技术及生物信息手段的发展和运用,越来越多的 LncRNA 被发现,其生物学功能也越来越被人们所认识。研究发现,LncRNA 广泛参与个体神经发育、细胞周期调控、肿瘤发生、发展及转移、细胞损伤和修复等重要病理生理过程。总结前人的研究结果发现,LncRNA 主要可以通过以下多种方式行使其生物学功能<sup>[8]</sup>。(1)作为信号分子:通过与特定的目的基因结合位点或者蛋白质分子结合来直接或间接调控目的基因的表达。(2)作为支架结构:作为支架招募多种蛋白质分子并形成核糖核蛋白复合物,通过影响组蛋白修饰在表观遗传水平上对靶基因进行调控。(3)作为调节分子:与转录因子、蛋白质分子等结合,阻断其对目的基因的调节作用,间接调控目的基因的表达。(4)作为引导分子:招募染色质修饰相关酶,并指导该蛋白复合物定位到特定的调控位点。另外一些 LncRNA 具有多样性的作用方式上,可同时以信号分子、支架分子、引导分子、调节分子中的多种方式参与基因表达的调控。

研究表明,越来越多的 LncRNA 在糖尿病的发生、发展过程表达异常,具有促进或者抑制糖尿病及其并发症的发生、发展的作用<sup>[9]</sup>。因此,研究 LncRNA 对于认识 DCM 的发生、发展,提高人们预防和治疗 DCM 的能力都具有积极的生物学意义。通过对 C57BLKS/Jdb/db 糖尿病小鼠模型进行 LncRNA 表达谱分析,张传寿等<sup>[10]</sup>发现糖尿病小鼠心肌中出现了明显的 LncRNA 差异性表达。该结果显示,糖尿病小鼠心肌中显著上调的 LncRNA 有 354 个,显著下调表达的有 292 个,其变化水平达 1.5 倍以。Zhang 等<sup>[11]</sup>也发现 DCM 大鼠心肌细胞 LncRNA MALAT1 表达明显增加,并与其心脏收缩功能密切相关。因而,研究 LncRNA 在 DCM 中的调控作用具有重要意义。

## 4 LncRNA 在 DCM 中的可能作用机制

### 4.1 LncRNA 与胰岛 $\beta$ 细胞功能失调相关

在 DM 的发病机制中,胰岛  $\beta$  细胞的凋亡和功能失调导致的胰岛素分泌不足引起的血糖升高重要的作用。在糖尿病患者中,胰岛  $\beta$  细胞的凋亡受核因子 kappa(NF- $\kappa$ B)的调控,慢性高糖血症可以 Racl(小 G 蛋白)GTP 化,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的活性增强,导致其下游蛋白激酶 C(PKC)激活。PKC 激活后可进一步激活 NF- $\kappa$ B,使炎症反应相关基因表达上调,胰岛  $\beta$  细胞的凋亡增加,如此,形成一个恶性循环。胰岛  $\beta$  细胞的凋亡后,患者长期的高糖血症使得体内晚期糖基化终末产物(AGEs)蓄积,AGEs 可以导致心肌细胞胶原蛋白分子交联,从而损害胶原蛋白解离能力,引起心肌间质纤维化,导致心肌僵硬和心肌舒张功能不全<sup>[12]</sup>。因此,解决糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞凋亡和功能失调对 DCM 的治疗具有重要作用。

前期实验研究发现大量 LncRNA 在胰岛  $\beta$  细胞中表达,

其在胰岛  $\beta$  细胞的凋亡和功能失调中起重要作用。如电压依赖性钾离子通道家族的 KNCQ1 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1) 基因印迹位点附近的父系 LncRNAKCNQ1OT1 (KCNQ1overlappingtranscript1) 的缺失可以导致成熟胰岛  $\beta$  细胞再次进入细胞周期, 增加胰岛素释放, 血糖降低; 相反, 如果该 LncRNA 过度甲基化, 则胰岛  $\beta$  细胞不能进入细胞周期, 胰岛素释放减少, 血糖升高<sup>[13]</sup>。此外, H19 LncRNA 具有调节胰岛  $\beta$  细胞功能和抑制去细胞增殖的作用<sup>[14]</sup>。在先天性高胰岛素血症 (FoCHI) 患者中, LncRNA H19 的持续低表达, 导致对胰岛  $\beta$  细胞增殖的抑制作用降低, 胰岛素释放增加使患者出现反复的低血糖。总之, LncRNA 对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响和糖尿病发生、发展具有重要的调控作用, 认识 LncRNA 与胰岛  $\beta$  细胞的关系, 对认识和治疗 DCM 具有重要意义。

**4.2 LncRNA 与 DCM 心肌细胞肥大相关** 心肌细胞肥大是 DCM 的重要特征。心肌肥厚是心脏在初期对负荷过重时维持心脏功能的适应性反应。然而, 持续性心肌肥厚常伴有心肌不良重塑, 进而降低心室顺应性, 增加心衰和猝死风险。近年研究表明, LncRNA 通过调控相关靶基因的表达影响心血管疾病的发生发展, 但 LncRNA 在心肌肥厚、心脏重塑过程中的作用机制尚不明确。姜蕾等<sup>[15]</sup>应用 LncRNA 芯片技术检测压力超负荷性心肌肥厚大鼠心肌中的 LncRNAs 表达的差异性, 共检测出 6 969 条 LncRNA, 其中有 80 条与心肌细胞肥厚相关的 LncRNA 表达显著上调, 显著下调表达的 172 条, 提示 LncRNA 在心肌细胞肥厚的发生、发展过程中可能具有一定的作用。此外, Yang 等<sup>[16]</sup>运用 LncRNA 芯片检测了肥厚性心肌病患者的 LncRNA 表达变化情况, 发现大约有 1 426 条 LncRNA 发生了大于 2 倍的变化, 其中表达上调的有 965 条, 表达下调的有 461 条。对这些表达变化的 LncRNA 和信使 RNA 进行共表达分析发现这些变化的 LncRNA 主要参与氧化应激和氧化磷酸化等多种生过程。Sun 等<sup>[17]</sup>使用基因本体数据库的生物过程数据集对小鼠心肌肥厚模型进行功能分析, 发现存在 LncRNA-mRNA 共表达网络体系, 并发现与心肌肥厚过程密切相关。最新研究发现心肌肥厚相关因子 lncRA (cardiac hypertrophy related factor, CHRF) 通过直接与拮抗心肌肥厚分子 miRNA-489 结合并下调其表达水平, 通过上调髓样分化初级应答基因 88 (myeloid differentiation factor88, MyD88), 从而激活 NF- $\kappa$ B 系统来诱导心肌肥厚发生<sup>[18]</sup>。因而, 探讨 LncRNAs 在心肌细胞肥大发生发展中的机制, 可能为进一步认识 DCM 的病理变化过程中提供理论依据。

**4.3 LncRNAs 与 DCM 心肌纤维化相关** 心肌间质纤维化是 DCM 的另一个重要特征<sup>[19]</sup>。由于氧化应激, 心肌细胞结构发生改变, 心肌细胞不断凋亡, 丧失的心肌细胞被成纤维细胞代替并分泌大量胶原纤维, 久而久之, 加重心肌间质纤维化、导致心肌舒缩功能障碍, 甚至心衰, 这是 DCM 晚期心功能不全的重要原因。长期的血液中高浓度葡萄糖可诱导心肌成纤维细胞表达纤维化相关基因, 导致胶原大量沉积, 特别是 I 型和 III 型胶原, 增加了心室壁的僵硬性, 降低了心室顺应性, 导致心室舒缩功能不全。LncRNA 与纤维化的关系研究始于肺纤维化<sup>[20]</sup>, 研究发现, 在特发性肺纤维化大鼠模型中, 共有 210 条 LncRNA 表达上调和 358 条 LncRNA 表达下调, 提示在这个过程中 LncRNA 起重要作用<sup>[20]</sup>。虽然 DCM 的心肌纤维化与特发性肺纤维化在生理过程中有很多的相似性, 然而到目前为止, 在人类患者中尚无 LncRNA 与 DCM 心肌纤维化的研究报道。通过对 DCM 动物模型和细胞模型进行 LncRNA 表

达谱进行基因芯片分析, 张传寿等<sup>[10]</sup>发现 LncRNA AK014842 和 LncRNA BF607975 在 DCM 动物模型和心肌纤维化细胞模型中呈一致性上调表达, 提示 LncRNA 在 DCM 心肌纤维化过程中起着重要作用。此外, 运用 LncRNA 基因芯片分析发现, 在一些神经内分泌信号如血管紧张素 II 等作用下, 心脏成纤维细胞 LncRNA 表达水平会发生显著改变, 其中有 22 个改变幅度超过 4 倍, 进一步实时定量 PCR 证实心脏成纤维细胞中发生改变的 LncRNA 表达会随着时间延长而变化<sup>[21]</sup>。因此, 通过对 LncRNA 的调控, 有望实现对 DCM 心肌纤维化的过程进行调控, 从而减轻或逆转 DCM 的心肌纤维化。

**4.4 LncRNA 与心肌氧化应激有关** 活性氧 (ROS) 是指由黄嘌呤氧化酶、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶等生成的一系列具有强氧化能力的基团, 包括超氧阴离子、过氧化氢及羟自由基等。当活性氧的生成过多和清除不足可以导致蛋白质等被氧化, 引起组织损伤, 即氧化应激。高糖状态下, 过多的 ROS 可通过氧化作用直接破坏蛋白质, 同时, ROS 也参与线粒体及核 DNA 损伤, 可使 DNA 链断裂, 激活多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PRAP), PRAP 过度激活可导致细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗竭, 从而使细胞内氧化还原反应进一步失衡, 形成恶性循环<sup>[22]</sup>。许多研究证明, 氧化应激的增加是 DCM 发生的重要机制之一。链脲菌素诱导的 DCM 小鼠心肌细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 (NADPH) 活性明显增加; 临床上也发现 DCM 患者血清中的 8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHDG) 水平明显增高, 也提示氧化应激参与了 DCM 心肌损伤的过程。

长链非编码 RNA-ROR (large intergenic ncRNA-regulator of reprogramming, lincRNA-ROR) 是一种最新发现的与氧化应激有关的 LncRNA。研究表明, ROR 在调控氧化应激的过程中发挥重要的作用<sup>[23]</sup>。p53 是参与体内氧化应激调节的重要因子, 通过调控机体的氧化还原平衡来维持细胞的存活。在此过程中, p53 扮演着两种不同的角色: (1) 在轻微应急或正常生理状态下, p53 通过抗氧化作用来保护细胞, 修复受损的 DNA 来使得细胞存活下来; (2) 当机体受到严重应急压力时, p53 通过促氧化作用, 介导细胞的衰老和凋亡来杀死受损的细胞<sup>[24]</sup>。多项研究表明, p53 导致氧化应激的两种不同后果关键取决于不同刺激的性质与强度, 而这一过程受到 ROR 的严密调控。

虽然氧化应激在 DCM 的发生、发展中起重要作用, LncRNA 对氧化应激也具有重要的调控作用, 但是目前在 DCM 的病理生理过程中二者尚无相关的研究报道。因而, 对于 LncRNA 与氧化应激的研究有可能为 DCM 的诊治提供新的理论依据和治疗靶点。

**4.5 LncRNA 与 DCM 心肌细胞凋亡和自噬相关** 自噬是由细胞信号通路介导的一种主动性的细胞消亡过程, 通过吞噬并降解自身细胞质蛋白或细胞器, 为细胞的生存和代谢提供新的物质, 实现细胞代谢的更新<sup>[25]</sup>。与自噬有关的通路主要包括以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammals target of rapamycin, mTOR) 为中心的一系列经典自噬信号通路, 如磷脂酰肌醇 3-激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (PI3K-Akt) 通路激活后可以下调 mTOR 的磷酸化水平, 增加细胞自噬水平; 而丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶 (MAPK-ERK) 通路激活后可以上调 mTOR 的磷酸化水平从而减少细胞的自噬水平<sup>[26]</sup>。生理情况下, 心肌细胞自噬功能保持在一定的基础水平, 适量上调有助于心肌细胞适应环境变化来抵抗有害刺激, 减轻心肌细胞损伤。而自噬功能的过度上调又可以诱导细胞进入死亡程

序,产生主动死亡;自噬水平降低则可能导致有害物质在细胞内大量积累,引起细胞被动受损和死亡,两者均加重心肌病变得发展。在 DCM 患者中,由于 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的发病机制不同,因而其自噬水平的改变也十分复杂,已经成为研究的热点。

随着新一代高通量测序技术的发展,LncRNA 对自噬的广泛调节作用越来越受到人们的关注,因而推测 LncRNA 也参与 DCM 中心肌细胞自噬的调节。转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MAL-AT1),也称核富集丰富转录本 2 (nuclear-enriched abundant transcript-2, NEAT2),因为其可以广泛调节 PI3K-Akt 通路和 MAPK-ERK 通路,是目前与自噬调控密切相关的 LncRNAs 之一<sup>[27]</sup>。通过 siRNA 沉默掉 MALAT1 的表达后可以增加喉鳞状细胞癌裸鼠的自噬水平<sup>[28]</sup>;Zhang 等<sup>[11]</sup>发现在 DCM 模型中,心肌细胞 MALAT1 的表达明显升高,沉默 MALAT1 的表达可以明显改善大鼠的心脏功能,推测其可能与抑制 MAL-AT1 后,心肌细胞自噬增加有关。由于 DCM 患者心肌自噬还受到高血糖、高血脂等多种因素的影响,机制复杂,目前研究尚处于起步阶段,而 LncRNAs 对自噬调控的研究更少,因而进一步研究 LncRNAs 在 DCM 心肌自噬中的调控作用对认识 DCM 具有重要意义。

**4.6 LncRNA 调控与 DCM 相关的 miRNA 的表达** miRNA 是指长度介于 20~24 个核苷酸的非编码 RNA。研究发现,糖尿病小鼠心肌中的 miRNA 表达谱发生了明显改变。miRNA 可以通过调控心肌细胞中靶基因的表达参与 DCM 的发病过程。如张羽飞等<sup>[29]</sup>发现糖尿病小鼠心肌组织中 miR-155、miR-19a 等多条 miRNA 表达发生了变化,并预测出这些变化的 miRNA 与心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡、心肌纤维化等病理过程密切相关。LncRNA 具有 miRNA 的结合位点,可以调控 miRNA 的生物学功能。通过对 UCSC (UNiversity of California santacruz) 基因生物信息数据库中关于 LncRNA 的研究进行检索和分析,Song 等<sup>[30]</sup>发现 LncRNAMRAK088388 与 mir-29 和 mir-30 等具有相同的应答原件 (miRNA response element, MRE),可以竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 的形式影响以上 miRNA 对靶基因的调控,从而影响目的蛋白的合成。此外,体外研究显示 LncRNA-CHRF 可结合内源性 miR-489,降低 miR-489 对靶基因的调控作用,从而影响调控心肌细胞肥大的 Myd88 基因的表达。这些结果提示,通过干预 LncRNA-CHRF 可以为减轻 DCM 患者的心肌细胞肥大提供新的治疗途径。因此,通过调节与 DCM 相关的 miRNAs, LncRNAs 可以对 DCM 进行调控。

## 5 结语及展望

LncRNA 的发现使得大量先前被遗漏的遗传信息被重新认识。LncRNA 能够调节与之相关的蛋白编码基因,它们的表达不当可能导致疾病的发生,这一发现开拓了从病因学上探讨 LncRNA 对疾病发生、发展调控机制研究的新领域。总结前人的结果,本研究发现 LncRNA 可能通过其基因多态性、表达的抑制或上调、乙酰化、甲基化等多种途径参与 DCM 的发生、发展。目前,越来越多的有功能的 LncRNA 被发现了,但到目前为止,所有确定的有功能的 LncRNA 数目与通过生物技术所推测的有功能的 LncRNA 数目相比,仅仅是冰山一角。已发现的在 DCM 中起作用的 LncRNA 更是十分有限,因而,开发出更加准确和方便快捷的 LncRNA 检测手段显得尤为重要。

从转化医学的角度来讲,基础研究的最终目的是要解决临

床工作中遇到问题。通过对 LncRNA 在 DCM 作用机制的研究,可以利用基因敲除、基因替换、基因增补、基因灭活等基因手段切断 DCM 的病理生理过程,为 DCM 提供一种新的预防和治疗方案。但是,LncRNA 参与 DCM 发病的机制相当复杂,LncRNA 通过其表达的上调或下调、LncRNA 甲基化、LncRNA 基因多态性等多种方式参与 DCM 的发生、发展。而在此过程中,可能是 1 个 LncRNA 同时经过多种方式起作用或者是多个 LncRNA 发挥共同作用。而目前对 LncRNA 的研究仅仅处于起步阶段,关于 LncRNA 在 DCM 中的研究证据则更少,因此,投入更多的精力来研究参与 DCM 相关的 LncRNA 具有重要的意义。

## 参考文献

- [1] Saely CH, Aczel S, Marte T, et al. Cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus depend on the coronary angiographic state rather than on the diabetic state[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(1):145-146.
- [2] 张良胜, 范忠才. 糖尿病心肌病的发病机制与诊断治疗[J]. *西南军医*, 2012, 14(2):325-327.
- [3] 郑辉, 于德民. 糖尿病心肌病的发病机制和诊断[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(2):116-118.
- [4] Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Endocrine*, 2012, 41(3):398-409.
- [5] Frustaci A, Ciccosanti F, Chimenti C, et al. Histological and proteomic profile of diabetic versus non-diabetic dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2016(203):282-289.
- [6] 信满坤, 齐永芬, 柳景华. 长链非编码 RNA 在心肌生理和病理生理功能调控中的作用[J]. *生理科学进展*, 2015, 46(2):157-161.
- [7] Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11):5034-5051.
- [8] 王婷梅, 曲丽娜, 李莹辉. LncRNA 的结构、功能及其与疾病的关系[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(7):659-666.
- [9] Qiu GZ, Tian W, Fu HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1):135-141.
- [10] 张传寿, 林秋雄, 朱杰宁, 等. 糖尿病性心肌纤维化中上调表达长链非编码 RNA (lncRNA) 的鉴定[J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(1):8-11.
- [11] Zhang M, Gu H, Chen J, et al. Involvement of long non-coding RNA MALAT1 in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2016(202):753-755.
- [12] Guo Z, Huang D, Tang X, et al. Correlation between advanced glycation end-products and the expression of fatty inflammatory factors in type II diabetic cardiomyopathy [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2015, 15(4):15-19.
- [13] Tan JT, Nurbaya S, Gardner D, et al. Genetic variation in KCNQ1 associates with fasting glucose and beta-cell function: a study of 3 734 subjects comprising three ethnicities living in Singapore[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6):

1445-1449.

- [14] Christofori G, Naik P, Hanahan D. Deregulation of both imprinted and expressed alleles of the insulin-like growth factor 2 gene during beta-cell tumorigenesis[J]. *Nat Genet*, 1995, 10(2):196-201.
- [15] 姜蕾, 张磊, 梁江久. 长链非编码 RNA 在压力超负荷引起的大鼠心肌肥厚中的差异表达[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015(5):21-26.
- [16] Yang W, Li Y, He F, et al. Microarray profiling of long non-coding RNA (lncRNA) associated with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015(15):62.
- [17] Sun L, Zhang Y, Zhang Y, et al. Expression profile of long non-coding RNAs in a mouse model of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(1):73-75.
- [18] 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.
- [19] Wang L, Li J, Li D. Losartan reduces myocardial interstitial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats by inhibiting JAK/STAT signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):466-473.
- [20] Cao G, Zhang J, Wang M, et al. Differential expression of long non-coding RNAs in bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(2):355-364.
- [21] Jiang XY, Ning QL. Expression profiling of long noncoding RNAs and the dynamic changes of lncRNA-NR024118 and Cdkn1c in angiotensin II-treated cardiac fibroblasts[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4):1325-1336.
- [22] Mohammad G, Alam K, Nawaz MI, et al. Mutual enhancement between high-mobility group box-1 and NADPH

oxidase-derived reactive oxygen species mediates diabetes-induced upregulation of retinal apoptotic markers [J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(3):359-372.

- [23] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12):1113-1117.
- [24] Bensaad K, Vousden KH. Savior and slayer; the two faces of p53[J]. *Nat Med*, 2005, 11(12):1278-1279.
- [25] Vicencio JM, Galluzzi L, Tajeddine N et al. Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path; a mini-review[J]. *Gerontology*, 2008, 54(2):92-99.
- [26] Hu Y, Liu J, Wu YF, et al. mTOR and autophagy in regulation of acute lung injury: a review and perspective[J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(9):727-734.
- [27] 徐静, 徐秋林, 郭晓华. 长链非编码 RNA 调控细胞凋亡及自噬的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(8):1525-1530.
- [28] 李群, 陆达镛, 崔翔, 等. 非编码 RNA 在喉癌发生中的作用及其临床意义[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35(12):797-805.
- [29] 张羽飞, 李厚忠, 张欣, 等. 糖尿病小鼠心脏组织 miRNA 分析及靶基因检测[J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(8):1042-1046.
- [30] Song X, Cao G, Jing L, et al. Analysing the relationship between lncRNA and protein-coding gene and the role of lncRNA as ceRNA in pulmonary fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6):991-1003.

(收稿日期:2017-02-30 修回日期:2017-06-18)

(上接第 3722 页)

价值,尤其是联合检测时对于提高肺癌的检出率具有较大帮助。因此,HE4 可以作为肺癌的一项新的肿瘤标志物用于肺癌诊断。同时由于其其在诊断肺癌方面的高度敏感度,可能在肺癌的早期诊断方面具有良好的应用前景,这还需要进一步的研究证明。

#### 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10-29.
- [2] Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(4):205-211.
- [3] She J, Yang P, Hong Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions[J]. *Chest*, 2013, 143(4):1117-1126.
- [4] Zeng Q, Liu M, Zhou N, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2016(455):102-106.
- [5] Tang QF, Zhou ZW, Ji HB, et al. Value of serum marker HE4 in pulmonary carcinoma diagnosis[J]. *Int J Clin Exp*

*Med*, 2015, 8(10):19014-19021.

- [6] Lan WG, Hao YZ, Xu DH, et al. Serum human epididymis protein 4 is associated with the treatment response of concurrent chemoradiotherapy and prognosis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Tran Oncol*, 2016, 18(4):375-380.
- [7] Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Human epididymis 4 in cancer diagnostics: a promising and reliable tumor marker[J]. *Adv Clin Chem*, 2013, 59(1):1-21.
- [8] 吕晓梅, 陈涛, 张小强, 等. 血清 HE4、CA125、CA199、CA724 联合检测对卵巢癌早期诊断的临床价值探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(9):1274-1276.
- [9] Yamashita S, Tokuishi K, Hashimoto T, et al. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(2):265-271.
- [10] Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(1):17-23.

(收稿日期:2017-02-19 修回日期:2017-06-06)