

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.023

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220727.1017.004.html\(2022-07-27\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220727.1017.004.html(2022-07-27))

非编码 RNA 在肺动脉高压中的机制及最新研究进展*

黄杰,姜艳娇,胡盼盼综述,刘云[△]审校

(徐州医科大学附属连云港医院,江苏连云港 222002)

[摘要] 肺动脉高压(PAH)是一种高度恶性的心血管疾病,其发病机制尚不明确。关于 PAH 的影响因素,目前认可度较高的主要有肺血管重塑、炎症、肺细胞异常增殖及遗传因素等。非编码核糖核酸(ncRNA)是一类不能翻译成蛋白质的 RNA 分子,主要包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及环状 RNA(circRNA)。近年来大量研究表明,ncRNA 参与 PAH 的许多病理过程。ncRNA 在 PAH 的调控作用有望阐明 PAH 的发病机制并为其治疗提供新思路。

[关键词] 肺动脉高压;非编码 RNA;发病机制

[中图分类号] R543.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4072-06

Mechanism and latest research progress of non-coding RNA in pulmonary arterial hypertension*

HUANG Jie,JIANG Yanjiao,HU Panpan,LIU Yun[△]

(Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University,
Lianyungang, Jiangsu 222002,China)

[Abstract] Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a highly malignant cardiovascular disease, its pathogenesis is not yet clear. Regarding the influencing factors of PAH, at present, the higher recognition degrees mainly have pulmonary vascular remodeling, inflammation, abnormal lung cell proliferation, genetic factors, etc. ncRNA is a type of RNA molecule that cannot be translated into proteins, mainly including miRNA, lncRNA and circRNA. In recent years, a large number of studies have shown that ncRNA is involved in many pathological processes of PAH. The regulatory role of ncRNA in PAH is expected to clarify the pathogenesis of PAH and provides new ideas for its treatment.

[Key words] pulmonary arterial hypertension; non-coding RNA; pathogenesis

肺动脉高压(PAH)是指在静息状态下,平均肺动脉压(mPAP)≥25 mm Hg 的恶性心血管疾病^[1]。其临床症状与进行性右心功能不全的症状相类似,通常在劳累后发生,主要表现为疲劳、呼吸困难、胸闷、胸痛和晕厥,部分患者还可表现为干咳和运动诱发的恶心、呕吐^[2]。PAH 的直接原因是血管异常收缩和血管异常重构使得管腔出现狭窄,从而导致肺动脉压力及肺血管阻力的升高。离子通道、炎症因子及遗传因素等被认为与其发病机制相关^[3]。目前临床上对于 PAH 并没有针对性的治愈方法,现有的治疗方法仅能延缓 PAH 的病情发展及缓解 PAH 的临床症状。PAH 仍然是人类生命健康的重大威胁。

非编码核糖核酸(ncRNA)包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)等^[4],是一类不具有翻译成蛋白质功能的 RNA 分子,它们在内皮细胞和平滑肌细胞的增殖、功能调节等方面发挥重要作用^[5]。

本文将从 miRNA、lncRNA 及 circRNA 三个方面阐述非编码 RNA 在 PAH 中的机制及最新研究进展,以期能够在 PAH 的治疗方法上找到新的突破。

1 miRNA 与 PAH

miRNA 是一种小分子非编码 RNA,在机体的许多生理过程中都有参与。它可以通过抑制信使 RNA(mRNA)的翻译或促进 mRNA 的降解,参与转

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31871155)。 作者简介:黄杰(1996—),在读硕士研究生,主要从事肺动脉高压发病机制的研究。

[△] 通信作者,E-mail:yunliu211315@163.com。

录后的基因表达调控^[6]。miRNA 的表观调控失调对于 PAH 的发生有推动作用^[7]。

1.1 miRNA 参与 PAH 的血管重塑

肺血管重塑是 PAH 的重要标志之一。尽管肺血管重构的发生机制尚不清楚,但已有证据表明,肺血管重塑的发生会受到内皮细胞(EC)以及平滑肌细胞(SMC)调节的影响^[8]。而 miRNA 则可以通过各种细胞通路对 EC 和 SMC 的增殖与迁移进行调控^[9-10]。肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的过度增殖会导致 PAH 的血管重塑。

针对 PASMCs 的分子机制,有研究表明,过表达 miR-182-3p 能够有效抑制 PASMCs 的增殖,从而对血管重构产生调节作用。miR-182-3p 通过其目标骨髓相关分化标记物(Myadm)发挥对 PASMCs 增殖的抑制作用,而 Myadm 则通过 KLF4 核出口依赖机制诱导 PASMCs 的增殖^[11]。KLF4 是一种具有保守锌指结构域的转录因子,可以在 EC 和 SMC 中表达。在心血管系统中,作为血管稳态的调节因子,KLF4 对血管有一定的保护作用^[12]。作为 KLF4 同一家族的 KLF2 被认为是人类 PAH 的一个重要特征,其诱导的外泌体 miR-181a-5p 和 miR-324-5p 能通过 Notch4 等血管稳态因子发挥协同作用,减少肺血管的重构^[13]。

通过叉头框蛋白 O3(FOXO3)和 PERP 发挥作用的 miR-629 能够促进 PASMCs 的增殖而加速 PAH 血管重构的进展^[14]。此前有证据表明,FOXO3 是 miR-629 的一个靶点,并在胃癌的发展过程中发挥重要作用。作为 FOXO 转录因子家族中的成员,FOXO3 在细胞生长、细胞周期和细胞凋亡等方面起重要调控作用^[15]。同样,作为肿瘤抑制转录因子 p53 的转录靶点,PERP 能有效抑制肿瘤细胞的增殖和促进细胞凋亡^[16],这种现象也在 PAH 病程的 PASMCs 中被发现^[14]。

miR-508-3p 也被认为是一种潜在的抗 PAH-miR。MA 等^[17]发现,miR-508-3p 的异位表达会促使 PASMCs 的迁移和增殖,此过程主要由其直接靶基因所介导。下调 miR-508-3p 后,NR4A3 的表达增加进而激活下游的细胞外信号调节激酶(MEK)信号通路,MEK 信号通路已经被证明在 PAH 的发生发展中发挥重要作用。

随着近年来对 miRNA 的深入研究,越来越多的 miRNA 被证明参与了 PAH 的血管重构。一些 miRNA 可以诱发或加重 PAH 的血管重塑。例如,miR-221-3p 可以通过抑制 ANIX2 或 TIMP3 来促进 PASMCs 的增殖^[18-19]。而有些 miRNA 则可以预防或抑制 PAH 的血管重塑,miR-455-3p-1 通过抑制丝

裂原活化蛋白激酶(RAS)-ERK 或成纤维细胞生长因子(FGF7)来抑制 PASMCs 的增殖^[20]。由此可见,以 miRNA 为靶点来治疗 PAH 的血管重构是可行的。

1.2 miRNA 参与 PAH 的炎症反应

炎症在 PAH 的形成中发挥重要作用。缺氧会诱发肺泡炎症的发生,主要表现为巨噬细胞的交替激活和促炎因子的增加,这个过程将促进缺氧诱导 PAH 的发展^[21]。作为炎症的新型调节剂,miRNA 能够影响炎症的进展。例如,miR-155 和 miR-93 在哮喘和骨关节炎的发生过程中具有保护和抗炎作用^[22-23]。

miR-150 是一种能够通过自噬来影响促炎因子释放的 miRNA,对炎症性疾病具有很好的调节作用^[24]。一些研究表明,miR-150 在内皮细胞中表达以发挥对 PAH 过程中炎症的调节作用。miR-150 的有益作用与 pten 样线粒体磷酸酶(PTPMT1)依赖的线粒体磷脂心磷脂的生物合成有关,能够降低促炎症基因的表达。PTPMT1 可以减轻人肺内皮细胞和特发性 PAH 血管内皮集落形成细胞(ECFCs)的炎症和凋亡。miR-150 在 PAH 过程中的抗炎作用有望使其成为治疗 PAH 的潜在治疗方法^[25]。

纤维母细胞生长因子 21(FGF21)对炎症因子有着较高的抑制作用,对于 PAH 以及动脉粥样硬化等心血管疾病都有很好的抑制作用^[26]。miR-27b 参与炎症的发生并且在缺氧条件下的肺动脉内皮细胞中高度表达。基于以上现象,YAO 等^[27]进一步研究发现,FGF21 通过抑制 miR-27b 的表达从而促进过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPAR γ)的表达,减轻缺氧诱导的肺动脉内皮细胞功能障碍和炎症。

白细胞介素是一类重要的促炎细胞因子,在炎症的发生过程中发挥重要作用。白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)已被证实是 miR-140-5p 的两个靶基因,并且 miR-340-5p 对 IL-1 β 和 IL-6 具有负向调控作用。过表达 miR-340-5p 能够降低 IL-1 β 和 IL-6 水平,从而减少炎症介质的释放,减轻 PASMCs 的增殖以及肺动脉内皮细胞的功能障碍,以达到对 PAH 的治疗效果^[28]。

紫苏醇(PA)和槲皮素(QS)在野百合碱(MCT)诱导的 PAH 大鼠模型中能够明显改善炎症反应。在 PAH 大鼠模型中,miR-204 的表达降低。经 PA 或 QS 处理后,miR-204 的表达显著增加。PA 和 QS 可能通过影响多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)和 miR-204 及其下游靶点缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)和 t 细胞胞浆核因子 2(NFATc2)的表达来改善 PAH。在炎症反应中,PARP1 激活与 miR-204 水平降低相关联^[29]。

1.3 miRNA 参与 PAH 的遗传过程

骨形态发生蛋白 2 型受体 (BMP2) 的突变是 PAH 大多数家庭和遗传形式的基础^[30]。BMP2 作为维持血管稳态的重要因子,其改变与 PAH 的发展息息相关。BMP2 缺乏会增加内皮炎性反应,从而导致不良血管重构。BMP2 在血管系统中的表达对于正常的血管功能至关重要。许多 miRNA 调节 ECs 和 SMCs 的增殖、分化和凋亡。一些 miRNA,如 miR-130/301、miR-20a 和 miR17/92 簇参与了 PAH 中 BMP2 途径的中断^[31]。

研究表明,脂肪来源的间充质干细胞 (ASCs) 和 ASCs 来源的外泌体 (ASCs-exos) 在 PAH 中起保护作用。miR-191 作为 ASCs-exos 中最有代表性的生物活性物质之一,是通过对 BMP2 的调控从而在 PAH 中发挥作用。miR-191 可以直接抑制 BMP2 的降解,从而改善 mct 诱导的 PAH 的发展。除此之外,BMP2 也是 miR-191 介导人肺动脉内皮细胞 (HPAECs) 增殖过程中的一环^[32]。

BMP2 同样也能够通过影响 PSMCs 中 miRNA 的表达来影响 PAH 的发展。在 WALLACE 等^[33]的研究提示,雌激素的异常合成和代谢与 PAH 的发生有关,在 BMP2 基因的启动子区域有一个雌激素反应元件,它可能在 BMP2 受体表达的抑制中发挥作用。雌激素降低 BMP2 信号转导可能通过降低 pre-miRNA 间接促进 miRNA-96 的基因沉默效应。5-羟色胺 1B 受体 (5-HT1BR) 是 miRNA-96 的靶点,miRNA-96 的表达可以调节 PAH 患者 PSMCs 中 5-HT1BR 介导的重塑/增殖。PSMCs 中 miRNA-96 表达的降低是由于雌激素和 BMP2 缺乏引起的,进而导致 5-HT1BR 的表达增加,并加重 PAH 的进展。

2 lncRNA 与 PAH

lncRNA 是一类分子量从数百到数万不等的核苷酸,具有不同的表达水平,可定位于细胞核或细胞质内靶点长链非编码 RNA。lncRNA 通常具有与 mRNA 相似的性质,但不能翻译成蛋白质,而是作为 RNA 分子发挥作用^[34]。近年来,越来越多的证据表明,lncRNA 是基因表达的重要调控因子,在维持细胞稳态方面发挥重要作用^[35]。lncRNA 可以通过调节 SMC 和 EC 或参与细胞免疫调节来影响血管疾病的进展^[36]。

2.1 lncRNA 通过调控 miRNA 参与 PAH

除了直接参与调控基因表达外,lncRNA 还可以扮演竞争性内源性 RNA (ceRNA) 的角色,与相应的 miRNA 反应元件竞争性结合后调节基因表达水平,影响细胞功能^[37]。长链非编码 RNA 癌症易感性候选物 2 (Lnc-CASC2) 是 miR-222 的海绵,能够负调控

miR-222 在 PSMCs 中的表达。

miR-222 通过调节其靶蛋白 ING5 的表达,促进缺氧诱导的 PSMCs 的增殖和迁移。总之,Lnc-CASC2 可以通过调节 miR-222/ING5 轴来抑制血管重塑,从而抑制缺氧诱导的 PSMCs 的增殖和迁移^[38]。尽管作用于同一目标,但不同 lncRNA 影响 miRNA 的下游靶点不同,对于 PAH 的调控作用也不尽相同。对于同样作用于 miR-222 并作为其宿主转录本的 LncR-Ang362,其对 miR-222 起正向调控作用。核因子- κ B (NF- κ B) 是一种炎症相关的信号通路,它的激活能促进 PSMCs 的增殖和迁移,而 LncR-Ang362 则是通过促进 miR-222 的表达来激活 NF- κ B^[39]。此外,LncR-H19 通过海绵 miRNA-let-7b 上调其靶点 AT1R 的表达来刺激 PSMCs 增殖。LncR-H19 也有望成为鉴定 PAH 的新的生物标志物和治疗靶点^[40-41]。

2.2 lncRNA 通过 p53 参与 PAH

p53 是一种转录因子,通过调控数十个具有多种生物学功能的靶基因来抑制肿瘤生长。它是癌症中最常见的突变基因^[42]。p53 可在细胞缺氧状态下被激活,在 DNA 修复、细胞周期阻滞、衰老和凋亡等方面发挥重要作用^[43]。在缺氧诱导的 PAH 小鼠模型中,p53 的表达明显降低。研究表明,抑制 PSMCs 中 p53 的表达将导致糖酵解的上调和线粒体呼吸的下调而诱导 PAH^[44]。

研究表明,辅激活因子乙酰转移酶 p300 可以介导 p53 的乙酰化,并与 p53 的转录激活域结合,形成 p53-p300 复合体进入细胞核。p300 对于 p53 的稳定有重要调控作用。LncR-TYKRIL 能够充当 p53 的诱饵分子与其 N 端相结合。抑制 LncR-TYKRIL 的表达会导致细胞核中 p53-p300 复合体的增加,并影响 p53 的稳定,进而影响 p53 在 PAH 中的生理作用^[45]。SUN 等^[46]的研究显示,当 p53 处于细胞核中时是不具有活性的,处于细胞质时才具有生物活性。LncR-MEG3 对于 p53 活性的调节作用正是通过干预 p53 的核易位发生的。

3 circRNA 与 PAH

circRNA 是一种环状非编码 RNA,其下游剪接提供位点 (5' 剪接位点) 以相反的顺序剪接到上游受体剪接位点 (3' 剪接位点),广泛存在于从古细菌到人类的各种物种中。早期 circRNA 被认为只是转录产物或剪接噪声,在生物过程中不发挥作用。但随着对 circRNA 的深入研究,越来越多的 circRNA 被发现于许多生理病理过程中^[47]。circRNA 最主要的作用机制是作为海绵结合特定的 miRNA 或 miRNA 组,隔离它们并抑制其功能,同时也能翻译成功能性蛋白。

circRNA 在调控基因、维持机体正常稳态、调节疾病过程中都发挥重要作用^[48]。例如, circATP2B4 与 circ_0016070 通过其相对应的 miR-223/ATR 轴和 miR-942/CCND1 轴促进 PSMCs 的增殖和迁移, 进而影响 PAH 的进展^[49-50]。在慢性血栓栓塞性肺动脉高压中, circRNA 也能扮演调节疾病的关键角色。MIAO 等^[51]对人体血液样本进行研究发现, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压有 351 个不同表达的 circRNA, 其中 hsa_circ_0002062 和 hsa_circ_0022342 最有可能影响疾病进展。

4 小 结

PAH 是一种高度恶性的心血管疾病, 目前对于 PAH 的治疗缺少行之有效的方法, PAH 仍然威胁着人们的生命健康。目前寻找 PAH 的治愈方法主要还是从 PAH 的发病机制入手。ncRNA 主要包括 miRNA、lncRNA 和 circRNA 三类。这 ncRNA 通过彼此间的相互作用在 PAH 的发生中发挥重要作用。其中 miRNA 在 PAH 中的研究比较多, 许多 lncRNA 和 circRNA 也是通过调控 miRNA 的作用来影响 PAH。miRNA 最具有成为 PAH 的生物标记物以及治疗靶点的潜力。

参考文献

- [1] LÜCKE E, SCHMEIBER A, SCHREIBER J. Pulmonary hypertension: diagnostics, classification and therapy[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2019, 54(5):320-333.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1):11-51.
- [3] SOMMER N, GHOFRANI H A, PAK O, et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(1):6-30.
- [4] WANG J, ZHU S, MENG N, et al. ncRNA-Encoded peptides or proteins and cancer[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10):1718-1725.
- [5] LIU S, YANG Y, JIANG S, et al. Understanding the role of non-coding RNA (ncRNA) in stent restenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272:153-161.
- [6] CORREIA DE SOUSA M, GJORGJIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6249.
- [7] ERRINGTON N, IREMONGER J, PICKWORTH J A, et al. A diagnostic miRNA signature for pulmonary arterial hypertension using a consensus machine learning approach[J]. *EBioMedicine*, 2021, 69:103444.
- [8] DIERICK F, SOLINC J, BIGNARD J, et al. Progenitor/Stem cells in vascular remodeling during pulmonary arterial hypertension [J]. *Cells*, 2021, 10(6):1338.
- [9] MONDEJAR-PARREÑO G, CALLEJO M, BARR E B, et al. miR-1 induces endothelial dysfunction in rat pulmonary arteries[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4):519-529.
- [10] ZENG Z H, WU W H, PENG Q, et al. MicroRNA-132 mediates proliferation and migration of pulmonary smooth muscle cells via targeting PTEN[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3823-3830.
- [11] SUN L, LIN P, CHEN Y, et al. miR-182-3p/Myadm contribute to pulmonary artery hypertension vascular remodeling via a KLF4/p21-dependent mechanism[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12):5581-5599.
- [12] BAN Y, LIU Y, LI Y, et al. S-nitrosation impairs KLF4 activity and instigates endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension [J]. *Redox Biol*, 2019, 21:101099.
- [13] SINDI H A, RUSSOMANNO G, SATTI S, et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1185.
- [14] ZHAO M, CHEN N, LI X, et al. MiR-629 regulates hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting FOXO3 and PERP[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):5165-5175.
- [15] LI M, WANG Y, LIU X, et al. miR-629 targets FOXO3 to promote cell apoptosis in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1):294-300.
- [16] ROBERTS O, PARAOAN L. PERP-ing into diverse mechanisms of cancer pathogenesis; regulation and role of the p53/p63 effector PERP [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1):188393.

- [17] MA Y, CHEN S S, JIANG F, et al. Bioinformatic analysis and validation of microRNA-508-3p as a protective predictor by targeting NR4A3/MEK axis in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11): 5202-5219.
- [18] NIE X, CHEN Y, TAN J, et al. MicroRNA-221-3p promotes pulmonary artery smooth muscle cells proliferation by targeting AXIN2 during pulmonary arterial hypertension [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 116: 24-35.
- [19] YAN Y, XU Y, NI G, et al. MicroRNA-221 promotes proliferation and tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(4): 646-657.
- [20] ZHOU C, CHEN Y, KANG W, et al. Mir-455-3p-1 represses FGF7 expression to inhibit pulmonary arterial hypertension through inhibiting the RAS/ERK signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130(1): 23-35.
- [21] CHOUVARINE P, LEGCHENKO E, GELDERNER J, et al. Hypoxia drives cardiac miRNAs and inflammation in the right and left ventricle [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(10): 1427-1438.
- [22] DING Y, WANG L, ZHAO Q, et al. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 779-790.
- [23] MAHESH G, BISWAS R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6): 321-330.
- [24] WANG S, HUANG Y, ZHOU C, et al. The role of autophagy and related micrnas in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 7565076.
- [25] RUSSOMANNO G, JO K B, ABDUL-SALAM V B, et al. miR-150-PTPMT1-cardiolipin signaling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 142-153.
- [26] LIU J, CAI G, LI M, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension by upregulating PPARgamma expression and suppressing inflammatory cytokine levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2): 478-484.
- [27] YAO D, HE Q, SUN J, et al. FGF21 attenuates hypoxia-induced dysfunction and inflammation in HPAECs via the microRNA27b mediated PPARgamma pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6): 116.
- [28] OU M, ZHANG C, CHEN J, et al. Overexpression of MicroRNA-340-5p inhibits pulmonary arterial hypertension induced by APE by down-regulating IL-1beta and IL-6 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21(5): 42-54.
- [29] RAJABI S, NAJAFIPOUR H, JAFARINEJAD FARSANGI S, et al. Perillyle alcohol and Quercetin ameliorate monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats through PARP1-mediated miR-204 down-regulation and its downstream pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 218.
- [30] CHOWDHURY H M, SHARMIN N, YUZBASIOGLU BARAN M, et al. BMPRII deficiency impairs apoptosis via the BMPRII-ALK1-BclX-mediated pathway in pulmonary arterial hypertension [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(13): 2161-2173.
- [31] XU B, XU G, YU Y, et al. The role of TGF-beta or BMPRI2 signaling pathway-related miRNA in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 288.
- [32] ZHANG C, WANG P, MOHAMMED A, et al. Function of adipose-derived mesenchymal stem cells in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension through mir-191 via regulation of BMPRI2 [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2858750.
- [33] WALLACE E, MORRELL N W, YANG X D, et al. A sex-specific microRNA-96/5-hydroxytryptamine 1B axis influences development of pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(12): 1432-1442.
- [34] MCDONEL P, GUTTMAN M. Approaches for Understanding the mechanisms of long noncoding RNA regulation of gene expression [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(12): a032151.
- [35] MOORE J B T, UCHIDA S. Functional characterization of long noncoding RNAs [J]. *Curr*

- Opin Cardiol, 2020, 35(3):199-206.
- [36] SIMION V, HAEMMIG S, FEINBERG M W. LncRNAs in vascular biology and disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114:145-156.
- [37] ZHAO Z, SUN W, GUO Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 254:116900.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] SU H, XU X, YAN C, et al. LncRNA H19 promotes the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells through AT(1)R via sponging let-7b in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):254.
- [41] 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.
- [42] SULLIVAN K D, GALBRAITH M D, AND RYSIK Z, et al. Mechanisms of transcriptional regulation by p53[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):133-143.
- [43] HAFNER A, BULYK M L, JAMBHEKAR A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4):199-210.
- [44] WAKASUGI T, SHIMIZU I, YOSHIDA Y, et al. Role of smooth muscle cell p53 in pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212889.
- [45] ZEHENDNER C M, VALASARAJAN C, WE RNER A, et al. Long noncoding RNA TYKRIL plays a role in pulmonary hypertension via the p53-mediated regulation of PDGFR β [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10):1445-1457.
- [46] SUN Z, NIE X, SUN S, et al. Long non-coding RNA MEG3 downregulation triggers human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via the p53 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2569-2581.
- [47] WANG J, ZHU M, PAN J, et al. Circular RNAs: a rising star in respiratory diseases [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):3.
- [48] VERDUCI L, TARCITANO E, STRANO S, et al. CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):468.
- [49] GUO J, ZHANG L, LIAN L, et al. CircATP2B4 promotes hypoxia-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via the miR-223/ATR axis[J]. *Life Sci*, 2020, 262:118420.
- [50] ZHOU S, JIANG H, LI M, et al. Circular RNA hsa_circ_0016070 is associated with pulmonary arterial hypertension by promoting PASMC proliferation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18:275-284.
- [51] MIAO R, WANG Y, WAN J, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7354.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-07-08)