

## · 新进展 ·

# 长链非编码 RNA 在主动脉夹层发病机制中作用的研究进展

李思平<sup>1</sup>, 刘丽平<sup>2</sup>, 周荣<sup>1</sup>扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 主动脉夹层(AD)是一种急性致命的心血管疾病,其发病率和死亡率均较高,可严重威胁患者的生命健康。长链非编码RNA(LncRNA)是一种不能编码蛋白质的RNA,其可广泛参与基因表达过程,且与AD发病机制密切相关。本研究综述了AD的发病机制、AD患者差异表达LncRNA及LncRNA在AD发病机制中的作用,发现LncRNA主要通过调控细胞外基质(ECM)的合成和降解、血管平滑肌细胞(VSMCs)表型转化及促进VSMCs凋亡、血管炎症而参与AD的发生发展,这为寻找AD的可能标志物及治疗靶点提供了新思路。

**【关键词】** 动脉瘤,夹层;主动脉夹层;长链非编码RNA;生物标志物;发病机制

**【中图分类号】** R 543.16 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.178

**Research Progress of Role of Long Non-coding RNA in the Pathogenesis of Aortic Dissection** Li Siping<sup>1</sup>, Liu Liping<sup>2</sup>, ZHOU Rong<sup>1</sup>

1. The 1<sup>st</sup> School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Emergency, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHOU Rong, E-mail: zhourong0204@163.com

**【Abstract】** Aortic dissection (AD) is an acute and fatal cardiovascular disease with high morbidity and mortality, which can seriously threaten the life and health of patients. Long non-coding RNA (LncRNA) is a kind of RNA that can not encode proteins. It can be widely involved in gene expression and is closely related to the pathogenesis of AD. This study reviews the pathogenesis of AD, the differential expression of LncRNA in AD patients and the role of LncRNA in the pathogenesis of AD, and find that LncRNA is mainly involved in the occurrence and development of AD by regulating the synthesis and degradation of extracellular matrix (ECM), phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) and promoting VSMCs apoptosis and vascular inflammation, which provides new ideas for finding possible markers and therapeutic targets of AD.

**【Key words】** Aneurysm, dissecting; Aortic dissection; Long non-coding RNA; Biomarker; Mechanism of pathogenesis

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是内膜撕裂引起的具有破坏性的主动脉病变,其是在多种致病因素作用下因血流影响导致的内膜剥离<sup>[1]</sup>。AD发病迅速、死亡率高,如得不到及时治疗,约24%的患者会在发病后24 h内死亡,50%的患者会在发病后48 h内死亡<sup>[2]</sup>。《中国心血管健康与疾病报告2021》指出,近年来我国AD发病率有上升趋势,发病年龄也趋于年轻化<sup>[3]</sup>。因此,早期准确诊断AD并给予相应治疗对降低患者死亡率及改善患者预后非常重要。然而,AD的发病机制目前尚未完全阐明,且缺乏有效的防治药物。因此,在分子水平上寻找AD的可能生物标志物或治疗靶点非常必要。

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是基因表达的关键调节因子,其可通过与DNA、RNA和蛋白质相互作用而

调节目标基因的表达<sup>[4]</sup>。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类相对较新的ncRNA,其通过调节特定靶基因的表达或蛋白质活性而参与AD的发生、发展<sup>[5]</sup>。因此,AD患者中异常表达的LncRNA可能成为其生物标志物和治疗靶点。本研究旨在综述AD的发病机制、AD患者差异表达LncRNA及LncRNA在AD发病机制中的作用,以期寻找AD的可能标志物及治疗靶点提供新思路。

## 1 AD的发病机制

目前研究认为,导致AD发生发展的因素可大致分为遗传学因素和细胞学因素,其中遗传学因素主要为基因突变,基因突变可影响结缔组织的生长,导致主动脉壁结构薄弱或被破坏,如马方综合征为FBN1突变<sup>[6]</sup>、Ehlers-Danlos综合征为COL3A1突变<sup>[7]</sup>、Loeys-Dietz综合征为TGFB1或TGFB2突变等<sup>[8]</sup>导致的,而罹患上述遗传性疾病的患者易发生AD。细胞学因素为AD的主要病理机制(包括主动脉内侧囊性坏死和退行性改变)<sup>[9]</sup>,而这些改变与血管炎症、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)凋亡和表型转化有关<sup>[10]</sup>。

基金项目:甘肃省科技计划项目(20JR5RA355);甘肃省兰州市人才创新创业项目(2020RCCX0030)

作者单位:1.730000甘肃省兰州市,兰州大学第一临床医学院

2.730000甘肃省兰州市,兰州大学第一医院急诊科

通信作者:周荣, E-mail: zhourong0204@163.com

## 2 LncRNA概述

LncRNA的长度超过200个核苷酸, 尽管其不能编码蛋白质, 但可以广泛参与调控基因转录、表观遗传修饰、蛋白质和RNA稳定性及翻译和翻译后修饰等<sup>[11]</sup>。在RNA聚合酶II的转录作用下, DNA的编码区域通过5'端甲基化帽和3'端多聚腺苷酸尾被剪接形成完全成熟的线性LncRNA<sup>[12]</sup>。目前, LncRNA根据与邻近蛋白质编码基因的位置关系大致分为以下五类<sup>[13]</sup>: (1) 位于蛋白质编码基因反义链上; (2) 位于蛋白质编码基因的内含子区域; (3) 位于两个编码蛋白质的基因之间(也称为链间ncRNA); (4) 位于蛋白质编码基因的增强子区域; (5) 位于同源祖基因序列附近的假基因上。LncRNA可在生物体各发育阶段、不同细胞或疾病中动态表达, 且在基因表达和翻译过程中起着重要的调节作用。

LncRNA的调节作用与其细胞内定位密切相关, 如定位在细胞核的LncRNA可以调节染色质重塑、诱导组蛋白修饰并调节下游基因表达<sup>[14]</sup>, 其作为增强子RNA可调节转录, 通过干扰前mRNA加工而调节mRNA的剪接<sup>[15]</sup>; 定位在细胞质的LncRNA可以调节特定的转录因子并抑制其功能<sup>[16]</sup>, 此外还可以作为海绵竞争性地吸附部分miRNA, 进而调节miRNA的稳定性并阻止其与目标基因结合<sup>[17]</sup>。此外, 也有研究发现, LncRNA可与特定蛋白质结合, 进而影响蛋白质的翻译和翻译后修饰<sup>[18]</sup>。近年随着临床对LncRNA生物学功能研究的深入, LncRNA可能有助于AD等疾病的早期诊断和治疗。

## 3 AD患者差异表达LncRNA

近年随着人类基因组计划的启动和高通量测序等科学技术的进步, LncRNA已成为AD的研究热点。LI等<sup>[19]</sup>利用微阵列技术分析了AD患者( $n=6$ )和年龄匹配的无主动脉疾病的器官捐献者( $n=6$ )主动脉组织LncRNA表达谱的差异表达情

况, 结果显示, AD患者存在765种差异表达LncRNA, 其中上调LncRNA 289种、下调LncRNA 476种。SUN等<sup>[20]</sup>采用高通量测序技术分析了AD患者的LncRNA表达谱, 结果显示, 与正常主动脉组织相比, AD患者主动脉组织中共有269个差异表达LncRNA, 其中上调LncRNA 159个、下调LncRNA 110个。

## 4 LncRNA在AD发病机制中的作用

近年随着研究深入, 一些异常表达的LncRNA被证实参与了AD的发生发展过程, 如WANG等<sup>[21]</sup>研究发现, LncRNA OIP5-AS1可以通过海绵吸附miR-143-3p, 而上调miR-143-3p靶基因的表达, 从而加重了主动脉内膜、中层和外膜损伤; REN等<sup>[22]</sup>研究发现, LncRNA H19可通过海绵吸附miR-193b-3p而调节VSMCs的增殖、迁移和表型转化, 进而参与AD的发生。目前研究表明, VSMCs的凋亡和表型转化、ECM的成分变化及血管炎症与AD的发病机制有关<sup>[23]</sup>。LncRNA在AD发病机制中的作用<sup>[20, 24-38]</sup>见表1。

4.1 LncRNA调控ECM的合成和降解 ECM是由胶原蛋白、蛋白聚糖/糖胺聚糖、弹性蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白等组成的一种高度动态的结构网络, 其能够调节多种细胞功能, 如维持细胞形态及活性、促进细胞增殖及凋亡、调控细胞分化及迁移, 对维持机体正常生长发育至关重要<sup>[39]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一组依赖 $Zn^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 的胶原蛋白酶和弹性蛋白酶, 基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP)是目前MMP最具特异性的内源性抑制剂<sup>[40]</sup>。生理条件下, MMP和TIMP的协调作用使主动脉中ECM的合成与分解处于动态平衡; 但在炎症、动脉粥样硬化、高血压等情况下, MMP与TIMP间的动态平衡遭到破坏, 使结合蛋白(胶原蛋白和弹性蛋白)降解增加、合成减少, 进而造成血管壁弹性降低, 推

表1 LncRNA在AD发病机制中的作用  
Table 1 Role of LncRNA in the pathogenesis of AD

LncRNA类型	表达情况	靶点	相关功能	作用机制	参考文献
ENSG00000269936	上调	MAP2K6	促进胶原蛋白降解	p38 MAPK信号通路	[20]
Lnc-C2orf63-4-1	下调	STAT3	抑制ECM的降解	p38 MAPK信号通路	[24]
LncRNA-1421	下调	ACTA2/FBLN5/TIMP3	-	反式调节ACTA2/FBLN5/TIMP3基因	[25]
LncRNA H19	上调	miR-193-3p	促进VSMCs表型转化	LncRNA H19/miR-193-3p轴	[26]
LncRNA-SENCR	下调	miR-206	维持VSMCs收缩表型	LncRNA SENCR/miR-206/myocardin轴	[27]
LncRNA-HIF1A-AS2	上调	miR-33b	促进VSMCs表型转化	LncRNA-HIF1A-AS2/miR-33b/HMGA2轴	[28]
LncRNA-PVT1	上调	miR-27b-3p	促进VSMCs表型转化	PVT1/miR-27b-3p轴	[29]
LncRNA-linc01278	下调	miR-500b-5p	维持VSMCs收缩表型	linc01278/miR-500b-5p/ACTG2轴	[30]
LncRNA-RP11-465L10.10	上调	-	促进VSMCs表型转化	激活NF- $\kappa$ B通路	[31]
NORAD	上调	LIN28B	促进VSMCs表型转化	NORAD/LIN28B/TGF- $\beta$ 轴	[32]
LncRNA-LUCAT1	上调	miR-199a-5p	促进VSMCs凋亡	LUCAT1/miR-199a-5p/MYRF轴	[33]
CDKN2B-AS1	上调	miR-320d	促进VSMCs凋亡	CDKN2B-AS1/miR-320d/STAT3轴	[34]
LncRNA-PTENP1	上调	miR-21	促进VSMCs凋亡	抑制Akt信号转导通路	[35]
LncRNA-XIST	上调	miR-17	促进VSMCs凋亡	RNA XIST/miR-17/PTEN轴	[36]
LncRNA-OIP5-AS1	上调	miR-143-3p	促进血管炎症	IL-6、IL-1 $\beta$ 和IL-17A的过度分泌	[37]
LncRNA-INKILN	上调	MKL1	促进血管炎症	INKILN/MKL1/USP10轴	[38]

注: LncRNA=长链非编码RNA, MAP2K6=丝裂原活化蛋白激酶激酶6, TIMP3=基质金属蛋白酶3组织抑制剂, ECM=细胞外基质, VSMCs=血管平滑肌细胞, NF- $\kappa$ B=核因子 $\kappa$ B, TGF- $\beta$ =转化生长因子 $\beta$ ; -表示无相关内容

动AD发展<sup>[41]</sup>。研究证实, LncRNA可以通过调控ECM的合成和降解而参与AD的发生发展。

4.1.1 ENSG00000269936 有研究者通过微小RNA (microRNAs, miRNA) 和LncRNA建立的竞争性内源性RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络探索AD的发病机制, 结果发现, 在AD组织中表达上调的ENSG00000269936可顺式调节其邻近蛋白质编码基因丝裂原活化蛋白激酶6 (mitogen-activated protein kinase kinase 6, MAP2K6), 进而促进ECM降解<sup>[20]</sup>。MAP2K6是p38 MAPK信号通路的成员, 研究表明, p38 MAPK信号通路是血管紧张素II介导的MMP-2上调、拉伸刺激诱导MMP-2高表达的关键机制<sup>[20]</sup>。

4.1.2 Lnc-C2orf63-4-1 Lnc-C2orf63-4-1也参与了AD的发生。研究发现, 在正常主动脉组织中, Lnc-C2orf63-4-1通过负调控STAT3基因表达而降低血管紧张素II水平, 进而减少p38 MAPK信号通路诱导的MMP-2分泌, 从而阻止AD的发生; 当Lnc-C2orf63-4-1功能发生障碍时, 会加剧血管紧张素II诱导的ECM降解, 进而促进AD的发生<sup>[24]</sup>。ACTA2可编码主动脉平滑肌肌动蛋白, 而ACTA2突变与AD形成有关<sup>[42]</sup>。FBLN5基因可编码ECM蛋白, FBLN5基因缺陷通过抑制成熟弹性纤维的组装而使小鼠表现出严重的血管重塑<sup>[43]</sup>。此外, TIMP3基因可编码TIMP3, 导致ECM降解<sup>[44]</sup>。

4.1.3 LncRNA-1421 SUN等<sup>[20]</sup>研究发现, LncRNA-1421与FBLN5、TIMP3、ACTA2表达水平呈负相关, 推测LncRNA-1421可能通过反向调节FBLN5、TIMP3、ACTA2基因表达而在AD中发挥作用。

上述研究均表明, LncRNA在ECM的合成及降解中发挥了调控作用, 进而参与AD的发生。

4.2 LncRNA调控VSMCs表型转化 动脉中的VSMCs通常处于静止状态, 无增殖和迁移能力, 具有收缩表型并维持特定蛋白质稳定合成的能力, 如 $\alpha$ -平滑肌激动蛋白 ( $\alpha$  smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 和平滑肌22 $\alpha$  (smooth muscle 22 alpha, SM22 $\alpha$ ), 其中SM22 $\alpha$ 是VSMCs的标志物<sup>[45]</sup>。 $\alpha$ -SMA可诱导VSMCs的运动和收缩<sup>[46]</sup>; SM22 $\alpha$ 可促进VSMCs收缩和迁移, 其活化有助于VSMCs表型平衡。在炎症、高血压和动脉粥样硬化的刺激下, VSMCs的增殖和迁移能力增强, 同时产生更丰富的ECM, 其被称为合成VSMCs<sup>[47]</sup>。VSMCs从“收缩表型”变为“合成表型”后, 可引起血管收缩功能异常, 抗顺应性、张力等降低。近年研究证实, LncRNA通过VSMCs表型转化、增殖、迁移等参与AD的发生<sup>[48]</sup>。

4.2.1 LncRNA H19 LncRNA H19是一种在正常胸主动脉组织中低表达的LncRNA, miR-193-3p是LncRNA H19的重要下游效应因子。miR-193-3p可以与特定靶点和相关信号通路相互作用而抑制正常细胞增殖和调节细胞周期<sup>[26]</sup>。研究表明, LncRNA H19在AD中表达上调, 其通过海绵吸附miR-193b-3p而下调分化标志物 $\alpha$ -SMA和SM22 $\alpha$ 的表达。有动物实验表明, 沉默LncRNA H19的小鼠胸主动脉损伤明显减轻, 表明LncRNA H19是VSMCs表型转化的重要调节因子和治疗AD的分子靶点<sup>[23]</sup>。

4.2.2 LncRNA-SENCR 心肌素是一种促VSMCs分化因子, 其过表达可明显激活 $\alpha$ -SMA和SM22 $\alpha$ 等SMC分化基因的表达。SONG等<sup>[27]</sup>研究发现, 与健康主动脉组织相比, AD组织中LncRNA-SENCR表达水平明显降低; 且生物信息学分析结果显示, LncRNA-SENCR通过海绵吸附miR-206而阻止miR-206抑制心肌素过表达。

2.2.3 LncRNA-HIF1A-AS2 LncRNA-HIF1A-AS2是HIF-1 $\alpha$ 的反义转录本, 研究表明, 其可以通过促进VSMCs增殖和抑制VSMCs凋亡而参与动脉粥样硬化的发展<sup>[49]</sup>。ZHANG等<sup>[28]</sup>研究发现, 与正常组织相比, AD组织中LncRNA-HIF1A-AS2表达上调, 同时VSMCs的收缩表型标志物明显降低; 而沉默LncRNA-HIF1A-AS2则出现相反结果, 表明LncRNA-HIF1A-AS2可能在AD表型转化中起到关键调控作用。LncRNA-HIF1A-AS2作为ceRNA可通过调控HMGA2基因表达而促进VSMCs表型转化, 其可能成为AD治疗的潜在靶点。

4.2.4 LncRNA-PVT1 LncRNA-PVT1被认为在心血管疾病中可以改变内皮细胞增殖和迁移情况。LI等<sup>[29]</sup>研究发现, LncRNA-PVT1在AD中可以促使VSMCs的表型转化, 其发现miR-27b-3p是PVT1的结合位点, AD组织中上调的LncRNA-PVT1通过靶向miR-27b-3p而降低 $\alpha$ -SMA和SM22 $\alpha$ 表达, 进而促进VSMCs表型转化。

4.2.5 LncRNA-linc01278 既往研究发现, LncRNA-linc01278与许多癌症的生理和病理过程有关, 如XI等<sup>[50]</sup>指出, LncRNA-linc01278通过miR-134-5p/KDM2A轴加速结直肠癌的进展; WANG等<sup>[30]</sup>研究发现, LncRNA-linc01278在AD发病中发挥着重要作用, 其通过富集分析等高级生物信息学分析证实LncRNA-linc01278/miR-500b-5p/ACTG2轴是与AD最相关的靶基因轴。在AD组织中, LncRNA-linc01278、ACTG2及VSMCs表型转化分子标志物 $\alpha$ -SMA和SM22 $\alpha$ 表达下调, miR-5b-22p表达上调, 该研究揭示了LncRNA-linc01278调控VSMCs表型转化的可能机制为其通过海绵吸附miR-500b-5p而调控ACTG2, 进而控制VSMCs表型转化的“开关”<sup>[30]</sup>。

4.2.6 LncRNA-RP11-465L10.10 定位于人类20号染色体的LncRNA-RP11-465L10.10是一种天然反义LncRNA, 其转录自MMP9基因外显子的下游。有证据表明, NF- $\kappa$ B通路激活可促进VSMCs表型转化<sup>[51]</sup>。LIN等<sup>[31]</sup>研究发现, LncRNA-RP11-465L10.10在AD组织中呈高表达, 其通过NF- $\kappa$ B信号通路促进VSMCs表型转化, 并加剧VSMCs的增殖和迁移; 而NF- $\kappa$ B信号通路阻滞剂可使LncRNA-RP11-465L10.10诱导的VSMCs表型转化明显受损, 表明LncRNA-RP11-465L10.10可能对AD具有潜在的治疗价值。

4.2.7 NORAD NORAD是一种在DNA受损后被激活的LncRNA。目前研究表明, NORAD主要参与DNA损伤修复和维持基因组稳定性, 且在多种肿瘤中表现出促癌作用<sup>[52]</sup>。有研究发现, NORAD在AD组织中的表达明显升高, 而敲除NORAD则可抑制VSMCs的表型转化; 该研究进一步发现, NORAD通过募集LIN28B而与转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) mRNA结合, 从而促进TGF- $\beta$ 1的表达, 进而调节VSMCs中的有氧糖酵解, 促进VSMCs表型转

化,调控AD的发生<sup>[32]</sup>。因此,NORAD可能作为VSMCs表型转化和AD治疗的靶点。

**4.3 LncRNA促进VSMCs凋亡** 研究表明,VSMCs不仅产生ECM,还参与MMP和TIMP的释放和成熟<sup>[53]</sup>。因此,VSMCs可维持主动脉壁细胞外纤维结构的完整性,其凋亡可导致ECM退化,从而削弱血管壁弹性,并加速AD的形成<sup>[46]</sup>。

**4.3.1 LncRNA-LUCAT1** 既往研究证实,低表达的LncRNA-LUCAT1具有促进VSMCs增殖和抑制VSMCs凋亡的作用,而髓磷脂调节因子升高可以消除该作用<sup>[53]</sup>。XIA等<sup>[33]</sup>研究发现,与健康对照者相比,AD患者主动脉组织中LncRNA-LUCAT1表达上调,而上调的LncRNA-LUCAT1可通过靶向miR-199a-5p上调miR-199a-5p的下游靶标髓磷脂调节因子的表达,从而促进VSMCs的凋亡。

**4.3.2 CDKN2B-AS1** ZHAO等<sup>[34]</sup>研究发现,AD组织中CDKN2B-AS1表达水平明显高于正常主动脉组织;随后进行的动物实验证实,CDKN2B-AS1过表达可有效促进VSMCs凋亡并抑制VSMCs增殖,而沉默CDKN2B-AS1的效果相反;作者还通过AD中CDKN2B-AS1的ceRNA网络探索其机制,结果发现,CDKN2B-AS1为miR-320d的分子海绵,其通过抑制miR-320d而正向调节STAT3基因表达,从而促进VSMCs凋亡。

**4.3.3 LncRNA-PTENP1** LncRNA-PTENP1是十号染色体上磷酸酯酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的假基因,PTENP1和PTEN具有内生的竞争关系<sup>[35]</sup>。有动物实验表明,PTENP1可以作为miR-21的分子海绵与miR-21结合,进而促进PTEN表达,抑制下游Akt信号转导,抑制细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白E的表达,促进VSMCs凋亡并抑制VSMCs增殖,进而促进AD的形成<sup>[54]</sup>。

**4.3.4 LncRNA-XIST** LncRNA-XIST也表现出与LncRNA-PTENP1类似的调控作用。LncRNA-XIST作为染色体Xq13.2的转录产物,位于X染色体的非活性中心区域,可影响X染色体相关基因的激活。ZHANG等<sup>[36]</sup>研究证实,AD患者主动脉壁组织中LncRNA-XIST表达明显升高,且与AD患者预后有关;随后动物实验证实,LncRNA-XIST通过抑制miR-17及其下游PTEN基因而调控AD进展,而敲除LncRNA-XIST基因的AD大鼠的病情明显缓解,这为AD提供了一种新的治疗方法。

综上,明确LncRNA与VSMCs凋亡的关系,为寻找可行的AD诊断及治疗靶点提供了理论依据。

**4.4 LncRNA促进血管炎症** VSMCs凋亡和ECM破坏常伴随炎症反应增强<sup>[55]</sup>。研究表明,AD患者主动脉壁中有大量炎症细胞浸润,如巨噬细胞、T淋巴细胞等,其能引起过度炎症反应,从而刺激MMP的产生,促进VSMCs的凋亡及ECM的降解<sup>[56]</sup>。而上述过程会促使炎症细胞进一步被招募和浸润,导致炎症反应呈级联放大,进而参与AD的发展。

**4.4.1 LncRNA H19** LncRNA H19不仅可以促进VSMCs表型转化,还具有促进血管炎症的作用,表达上调的LncRNA H19能通过解除let-7a对VSMCs和巨噬细胞中IL-6转录的抑制作用,促进血管促炎因子IL-6、单核细胞趋化蛋白1和巨噬细胞的浸润,进而促进AD形成<sup>[37]</sup>。

**4.4.2 LncRNA-OIP5-AS1** DING等<sup>[13]</sup>研究发现,LncRNA-

OIP5-AS1可作为ceRNA与miR-143-3p结合,从而促进人主动脉外膜成纤维细胞中IL-6、IL-1 $\beta$ 和IL-17A的过度分泌,进而加剧AD的损伤。

**4.4.3 其他** 既往研究报道,RUNX1可以调节MMP9表达,进而增强AD的炎症反应<sup>[57]</sup>。SUN等<sup>[20]</sup>构建了一个ceRNA网络,通过GO功能富集分析发现,LncRNA(ENSG00000248508、ENSG00000226530和EG00000259719)可能与炎症反应的生物途径相关,其上游靶标RUNX1可能参与炎症的调控,加速AD的发生。因此,上述3个新的LncRNA可能是潜在的AD标志物和治疗靶点。MKL1蛋白是血管炎症的主要转录激活剂,而去泛素化酶USP10可抑制MKL1泛素化和蛋白酶体降解。ZHANG等<sup>[38]</sup>研究发现了一种新的促炎LncRNA,并阐明了一种以前未知的通过调控MKL1蛋白稳定性以增强其促炎作用的途径;该研究发现,炎症会诱导LncRNA-INKILN表达,其通过去泛素化酶USP10抑制MKL1泛素蛋白酶体降解,增强MKL1等的核易位,进而促进促炎基因转录,最终诱导AD等血管疾病的发生。该研究为血管疾病的治疗策略提供了新的见解。

## 5 小结与展望

LncRNA最初被认为是基因转录的副产物,不具有生物学功能,但随着研究深入,发现其可以通过表观遗传、转录和转录后修饰而调节基因表达。LncRNA通过调控ECM的合成和降解、VSMCs表型转化及促进VSMCs凋亡、血管炎症而参与AD的发生发展。但目前通过建立LncRNA相关实验来解决AD的临床问题仍面对诸多挑战:第一,AD是内外因素共同作用的结果,主动脉病变是内因,血液相关因素是外因。目前对LncRNA的研究主要以主动脉病变为基础,通过与健康主动脉相比筛选出差异常表达LncRNA,尚未有研究探索血液中LncRNA与AD之间的关系。第二,目前关于LncRNA在AD中的调节作用主要集中在LncRNA对VSMCs的影响,缺乏对主动脉其他细胞成分,如内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞的研究。第三,部分LncRNA只完成了细胞实验,还没有建立动物模型进行验证,研究结论值得商榷。第四,miRNA是连接LncRNA和调节基因的重要桥梁,其可通过基因调控调节AD的发生和发展,然而LncRNA研究并未涉及血浆和组织中与miRNA共表达的相同分子。鉴于以上问题,LncRNA作为AD生物标志物的研究仍然缺乏,目前也暂未发现针对该疾病的有效药物治疗靶点。

综上所述,LncRNA与AD的发生发展密切相关,尽管目前对LncRNA的了解有限,但随着研究的深入,其能够加深人们对AD中细胞功能复杂调控网络的理解,可能为开发基于LncRNA的AD生物标志物和AD新型治疗措施提供思路。

作者贡献:李思平进行文章的构思与设计、可行性分析,文献/资料收集、整理,撰写论文;刘丽平、周荣负责文章的质量控制及审核;周荣对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] ZENG Q L, RONG Y X, LI D L, et al. Identification of serum biomarker in acute aortic dissection by global and targeted

- metabolomics [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 68: 497–504. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.06.026.
- [2] CZERNY M, PACINI D, ABOYANS V, et al. Clinical cases referring to current options and recommendations for the use of thoracic endovascular aortic repair in acute and chronic thoracic aortic disease: an expert consensus document of the European Society for Cardiology (ESC) Working Group of Cardiovascular Surgery, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases, the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59 (1): 74–79. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa313.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要 [J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22 (4): 437–450. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.04.002.
- [4] KUMAR S, BOON R A, MAEGDEFESSEL L, et al. Role of noncoding RNAs in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (4): 619–630. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312438.
- [5] MATSUI M, COREY D R. Non-coding RNAs as drug targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (3): 167–179. DOI: 10.1038/nrd.2016.117.
- [6] DIETZ H C, CUTTING G R, PYERITZ R E, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene [J]. *Nature*, 1991, 352 (6333): 337–339. DOI: 10.1038/352337a0.
- [7] GHALI N, SOBEY G, BURROWS N. Ehlers-danlos syndromes [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14966. DOI: 10.1136/bmj.14966.
- [8] MACCARRICK G, BLACK J H 3rd, BOWDIN S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management [J]. *Genet Med*, 2014, 16 (8): 576–587. DOI: 10.1038/gim.2014.11.
- [9] AKUTSU K. Etiology of aortic dissection [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67 (3): 271–276. DOI: 10.1007/s11748-019-01066-x.
- [10] HUANG W H, HUANG C, DING H Y, et al. Involvement of miR-145 in the development of aortic dissection via inducing proliferation, migration, and apoptosis of vascular smooth muscle cells [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (1): e23028. DOI: 10.1002/jcla.23028.
- [11] LU B H, LIU H B, GUO S X, et al. Long non-coding RNAs: Modulators of phenotypic transformation in vascular smooth muscle cells [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 959955. DOI: 10.3389/fcvm.2022.959955.
- [12] CHEN L L. Linking long noncoding RNA localization and function [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41 (9): 761–772. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.07.003.
- [13] DING W, LIU Y, SU Z, et al. Emerging role of non-coding RNAs in aortic dissection [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (10): 1336. DOI: 10.3390/biom12101336.
- [14] ZHANG C X, GE S Q, GONG W H, et al. LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (6): 435. DOI: 10.1038/s41419-020-2645-3.
- [15] ZHONG J Y, CUI X J, ZHAN J K, et al. LncRNA-ES3 inhibition by Bhlhe40 is involved in high glucose-induced calcification/senescence of vascular smooth muscle cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1474 (1): 61–72. DOI: 10.1111/nyas.14381.
- [16] FERRÈ F, COLANTONI A, HELMER-CITTERICH M. Revealing protein-lncRNA interaction [J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17 (1): 106–116. DOI: 10.1093/bib/bbv031.
- [17] BALLANTYNE M, MCDONALD R, BAKER A. LncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99 (5): 494–501. DOI: 10.1002/cpt.355.
- [18] KUNG J T Y, COLOGNORI D, LEE J T. Long noncoding RNAs: past, present, and future [J]. *Genetics*, 2013, 193 (3): 651–669. DOI: 10.1534/genetics.112.146704.
- [19] LI Y, YANG N, ZHOU X B, et al. LncRNA and mRNA interaction study based on transcriptome profiles reveals potential core genes in the pathogenesis of human thoracic aortic dissection [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (3): 3167–3176. DOI: 10.3892/mmr.2018.9308.
- [20] SUN J, CHEN G J, JING Y W, et al. LncRNA expression profile of human thoracic aortic dissection by high-throughput sequencing [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (3): 1027–1041. DOI: 10.1159/000488834.
- [21] WANG P, WANG Z W, ZHANG M, et al. Lnc-OIP5-AS1 exacerbates aorta wall injury during the development of aortic dissection through upregulating TUB via sponging miR-143-3p [J]. *Life Sci*, 2021, 271: 119199. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119199.
- [22] REN M M, WANG T, WEI X L, et al. LncRNA H19 regulates smooth muscle cell functions and participates in the development of aortic dissection through sponging miR-193b-3p [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41 (1): BSR20202298. DOI: 10.1042/BSR20202298.
- [23] HU Y Y, CHENG X M, WU N, et al. Non-coding RNAs regulate the pathogenesis of aortic dissection [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 890607. DOI: 10.3389/fcvm.2022.890607.
- [24] ZHANG S, ZHAO S Q, HAN X J, et al. Lnc-C2orf63-4-1 confers VSMC homeostasis and prevents aortic dissection formation via STAT3 interaction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 792051. DOI: 10.3389/fcell.2021.792051.
- [25] 孙劼. 高通量测序检测人类胸主动脉夹层的长链非编码RNA表达谱 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [26] KHORDADMEHR M, SHAHBAZI R, SADREDDINI S, et al. MiR-193: a new weapon against cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10): 16861–16872. DOI: 10.1002/jcp.28368.
- [27] SONG Y, WANG T, MU C J, et al. LncRNA SENCN overexpression attenuated the proliferation, migration and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in aortic dissection via the miR-206/myocardin axis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (6): 1560–1570. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.03.004.
- [28] ZHANG K, QI Y J, WANG M, et al. Long non-coding RNA HIF1A-AS2 modulates the proliferation, migration, and

- phenotypic switch of aortic smooth muscle cells in aortic dissection via sponging microRNA-33b [ J ] .Bioengineered, 2022, 13 ( 3 ) : 6383-6395.DOI: 10.1080/21655979.2022.2041868.
- [ 29 ] LI S M, ZHAO X, CHENG S P, et al.Downregulating long non-coding RNA PVT1 expression inhibited the viability, migration and phenotypic switch of PDGF-BB-treated human aortic smooth muscle cells via targeting miR-27b-3p [ J ] .Hum Cell, 2021, 34 ( 2 ) : 335-348.DOI: 10.1007/s13577-020-00452-5.
- [ 30 ] WANG W T, LIU Q, WANG Y, et al.LINC01278 sponges miR-500b-5p to regulate the expression of ACTG2 to control phenotypic switching in human vascular smooth muscle cells during aortic dissection [ J ] .J Am Heart Assoc, 2021, 10 ( 9 ) : e018062. DOI: 10.1161/JAHA.120.018062.
- [ 31 ] LIN Y, HUANG H Y, YU Y, et al.Long non-coding RNA RP11-465L10.10 promotes vascular smooth muscle cells phenotype switching and MMP9 expression via the NF- $\kappa$ B pathway [ J ] .Ann Transl Med, 2021, 9 ( 24 ) : 1776.DOI: 10.21037/atm-21-6402.
- [ 32 ] XIA S B, TIAN Z B, ZHANG W B, et al.NORAD promotes the viability, migration, and phenotypic switch of human vascular smooth muscle cells during aortic dissection via LIN28B-mediated TGF- $\beta$  promotion and subsequent enhanced glycolysis [ J ] .Biomed Res Int, 2022, 2022: 5333928.DOI: 10.1155/2022/5333928.
- [ 33 ] XIA Q, ZHANG L W, YAN H, et al.LUCAT1 contributes to MYRF-dependent smooth muscle cell apoptosis and may facilitate aneurysm formation via the sequestration of miR-199a-5p [ J ] .Cell Biol Int, 2020, 44 ( 3 ) : 755-763.DOI: 10.1002/cbin.11270.
- [ 34 ] ZHAO X, CHENG S P, LI S M, et al.CDKN2B-AS1 aggravates the pathogenesis of human thoracic aortic dissection by sponge to miR-320d [ J ] .J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76 ( 5 ) : 592-601.DOI: 10.1097/FJC.0000000000000907.
- [ 35 ] POLISENO L, HAIMOVIC A, CHRISTOS P J, et al.Deletion of PTENP1 pseudogene in human melanoma [ J ] .J Invest Dermatol, 2011, 131 ( 12 ) : 2497-2500.DOI: 10.1038/jid.2011.232.
- [ 36 ] ZHANG X Y, WU H Y, MAI C J, et al.Long noncoding RNA XIST/miR-17/PTEN axis modulates the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells to affect stanford type A aortic dissection [ J ] .J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76 ( 1 ) : 53-62.DOI: 10.1097/FJC.0000000000000835.
- [ 37 ] SUN Y L, ZHONG L T, HE X, et al.LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA [ J ] .J Mol Cell Cardiol, 2019, 131: 66-81.DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.004.
- [ 38 ] ZHANG W, ZHAO J J, DENG L, et al.INKILN is a novel long noncoding RNA promoting vascular smooth muscle inflammation via scaffolding MKL1 and USP10 [ J ] .bioRxiv, 2023: 2023.01.07.522948.DOI: 10.1101/2023.01.07.522948.
- [ 39 ] KARAMANOS N K, THEOCHARIS A D, PIPERIGKOU Z, et al.A guide to the composition and functions of the extracellular matrix [ J ] .FEBS J, 2021, 288 ( 24 ) : 6850-6912.DOI: 10.1111/febs.15776.
- [ 40 ] CIFANI N, PROIETTA M, TRITAPEPE L, et al.Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: a review [ J ] .Ann Med, 2015, 47 ( 6 ) : 441-446.DOI: 10.3109/07853890.2015.1073346.
- [ 41 ] ZHANG D B, LU D H, XU R T, et al.Inhibition of XIST attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating apoptosis of vascular smooth muscle cells through miR-762/MAP2K4 axis [ J ] .Microvasc Res, 2022, 140: 104299.DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104299.
- [ 42 ] GUO D C, PANNU H, TRAN-FADULU V, et al.Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections [ J ] .Nat Genet, 2007, 39 ( 12 ) : 1488-1493.DOI: 10.1038/ng.2007.6.
- [ 43 ] SPENCER J A, HACKER S L, DAVIS E C, et al.Altered vascular remodeling in fibulin-5-deficient mice reveals a role of fibulin-5 in smooth muscle cell proliferation and migration [ J ] .Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 ( 8 ) : 2946-2951.DOI: 10.1073/pnas.0500058102.
- [ 44 ] YAN Y J, LIU X J, LI X C, et al.Effect of fibulin-5 on aldosterone-induced apoptosis in human ascending aortic smooth muscle cells [ J ] .Exp Ther Med, 2021, 22 ( 2 ) : 896.DOI: 10.3892/etm.2021.10328.
- [ 45 ] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al.Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [ J ] .Nat Rev Cardiol, 2019, 16 ( 12 ) : 727-744.DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9.
- [ 46 ] YUAN S M.  $\alpha$ -smooth muscle actin and ACTA2 gene expressions in vasculopathies [ J ] .Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovasc, 2015, 30 ( 6 ) : 644-649.DOI: 10.5935/1678-9741.20150081.
- [ 47 ] DOBNIKAR L, TAYLOR A L, CHAPPELL J, et al.Disease-relevant transcriptional signatures identified in individual smooth muscle cells from healthy mouse vessels [ J ] .Nat Commun, 2018, 9 ( 1 ) : 4567.DOI: 10.1038/s41467-018-06891-x.
- [ 48 ] LU B H, LIU H B, GUO S X, et al.Long non-coding RNAs: Modulators of phenotypic transformation in vascular smooth muscle cells [ J ] .Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 959955.DOI: 10.3389/fcvm.2022.959955.
- [ 49 ] LI P C, XING J H, ZHANG J L, et al.Inhibition of long noncoding RNA HIF1A-AS2 confers protection against atherosclerosis via ATF2 downregulation [ J ] .J Adv Res, 2020, 26: 123-135. DOI: 10.1016/j.jare.2020.07.015.
- [ 50 ] XI C, YE N Y, WANG Y B.LncRNA LINC01278 accelerates colorectal cancer progression via miR-134-5p/KDM2A axis [ J ] .Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 ( 20 ) : 10526-10534. DOI: 10.26355/eurrev\_202010\_23405.
- [ 51 ] LU Q B, WAN M Y, WANG P Y, et al.Chicoric acid prevents PDGF-BB-induced VSMC dedifferentiation, proliferation and migration by suppressing ROS/NF $\kappa$ B/mTOR/P70S6K signaling cascade [ J ] .Redox Biol, 2018, 14: 656-668.DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.012.
- [ 52 ] JIA Y L, TIAN C, WANG H Y, et al.Long non-coding RNA NORAD/miR-224-3p/MTDH axis contributes to CDDP resistance of esophageal squamous cell carcinoma by promoting nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin [ J ] .Mol Cancer, 2021, 20 ( 1 ) :

## · 新进展 ·

## 非奈利酮在糖尿病肾病中的应用进展

李雯静, 杨小娟

扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 糖尿病肾病 (DKD) 是糖尿病的严重并发症, 心血管事件和终末期肾脏病 (ESRD) 是DKD患者死亡的主要原因。近20年来, 降糖、降脂和阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 治疗虽然可以降低DKD患者尿蛋白, 抑制其肾脏纤维化, 但对肾脏和心血管结局的改善作用有限。研究表明, 盐皮质激素受体 (MR) 过度活化可触发炎症和肾脏纤维化, 导致DKD进展。非奈利酮是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA), 其可以使DKD患者心肾双重获益。本研究主要综述了MRA治疗DKD的机制及非奈利酮治疗DKD的有效性、安全性, 以期为非奈利酮治疗DKD提供证据支持。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 盐皮质激素受体拮抗剂; 非奈利酮; 综述

**【中图分类号】** R 587.24 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.067

**Application Progress of Finerenone in Diabetic Kidney Disease** LI Wenjing, YANG Xiaojuan

Renal Medicine, Yanan University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: YANG Xiaojuan, E-mail: xiaojuan\_yang@126.com

**【Abstract】** Diabetic kidney disease (DKD) is a serious complication of diabetes mellitus. Cardiovascular events and end-stage renal disease (ESRD) are the main causes of death in DKD patients. In the past 20 years, although hypoglycemic, lipid-lowering and blocking renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) treatment can reduce proteinuria and inhibit renal fibrosis in DKD patients, the improvement of renal and cardiovascular outcomes is limited. Studies have shown that excessive activation of mineralocorticoid receptor (MR) can trigger inflammation and renal fibrosis, leading to the progression of DKD. Non-nalidone is a new type of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), which can benefit both heart and kidney in DKD patients. This study mainly reviews the mechanism of MRA in the treatment of DKD and the efficacy and safety of non-nalidone in the treatment of DKD, in order to provide evidence support for the treatment of DKD with non-nalidone.

**【Key words】** Diabetic nephropathies; Mineralocorticoid receptor antagonists; Finerenone; Review

作者单位: 716000陕西省延安市, 延安大学附属医院肾内科  
通信作者: 杨小娟, E-mail: xiaojuan\_yang@126.com

162.DOI: 10.1186/s12943-021-01455-y.

[53] AIRHART N, BROWNSTEIN B H, COBB J P, et al. Smooth muscle cells from abdominal aortic aneurysms are unique and can independently and synergistically degrade insoluble elastin [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60 (4): 1033-1041. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.07.097.

[54] LAI Y X, LI J Y, ZHONG L T, et al. The pseudogene PTENP1 regulates smooth muscle cells as a competing endogenous RNA [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133 (13): 1439-1455. DOI: 10.1042/CS20190156.

[55] HE R M, GUO D C, ESTRERA A L, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *J Thorac*

*Cardiovasc Surg*, 2006, 131 (3): 671-678. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.018.

[56] LIU X Y, CHEN W, ZHU G Y, et al. Single-cell RNA sequencing identifies an  $Il1rn^+$ / $Trem1^+$  macrophage subpopulation as a cellular target for mitigating the progression of thoracic aortic aneurysm and dissection [J]. *Cell Discov*, 2022, 8 (1): 11. DOI: 10.1038/s41421-021-00362-2.

[57] PAHL M C, ERDMAN R, KUIVANIEMI H, et al. Transcriptional (ChIP-Chip) analysis of ELF1, ETS2, RUNX1 and STAT5 in human abdominal aortic aneurysm [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (5): 11229-11258. DOI: 10.3390/ijms160511229.

(收稿日期: 2023-02-11; 修回日期: 2023-06-07)

(本文编辑: 谢武英)