

王利然,杨丽红,宁文华,等. 长链非编码 RNA 调控血管新生的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 143-149.
Wang LR, Yang LH, Ning WH, et al. Research progress of long non-coding RNA involvement in angiogenesis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 143-149.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 04. 021

长链非编码 RNA 调控血管新生的研究进展

王利然¹, 杨丽红^{1,3}, 宁文华¹, 秦懿因¹, 李晶^{2,3}, 杜元灏^{1,3*}

(1.天津中医药大学第一附属医院,天津 300381; 2.天津中医药大学第一附属医院针灸研究所,天津 300381;
3.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300381)

【摘要】 血管新生与许多疾病密切相关,对疾病的发展及预后起到至关重要的作用。lncRNA 是血管新生重要的调控分子,通过调控血管内皮细胞表型转变、血管内皮生长因子及 miRNA 的表达,参与缺血性脑卒中、肿瘤、动脉粥样硬化等疾病的病理恢复过程。文中综述了 lncRNA 的生物学功能及其在血管生成和血管疾病中的表达变化、调控作用的相关研究,以期为后续血管新生的机制研究及临床应用提供参考。

【关键词】 长链非编码 RNA;血管新生;血管内皮细胞;血管内皮生长因子;miRNA;信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 04-0143-07

Research progress of long non-coding RNA involvement in angiogenesis

WANG Liran¹, YANG Lihong^{1,3}, NING Wenhua¹, QIN Yinan¹, LI Jing^{2,3}, DU Yuanhao^{1,3*}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China.
2. Institute of Acupuncture and Moxibustion, the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381.
3. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381)

【Abstract】 Angiogenesis is closely related to many diseases and plays an important role in the development and prognosis of diseases. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are important regulatory molecules of angiogenesis that are involved in the pathological recovery process of ischemic stroke, tumor, atherosclerosis and other diseases by regulating the phenotypic transformation of vascular endothelial cells, angiogenic factors and miRNA expression. Here, we review the biological functions of lncRNAs, and describe their expression and regulatory effects in angiogenesis and vascular diseases to provide reference for ongoing research into lncRNA mechanisms of action and their clinical application in angiogenesis.

【Keywords】 lncRNA; angiogenesis; EC; VEGF; miRNA; signaling pathways

血管新生指在原有血管基础上通过内皮细胞增殖和迁移,以芽生或肠套叠的形式生成血管。血管新生与许多血管疾病密切相关,如肿瘤、心血管疾病、缺血性脑血管疾病和血管视网膜病变,对疾病的发展及预后起到至关重要的作用。

随着遗传学与基因学的发展,对基因的研究越

来越深入,非编码 RNA(non-coding RNA,ncRNA)在血管生成中的作用被逐渐验证。长链非编码 RNA^[1](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(open reading frames, ORFs),不编码蛋白,是一种调控性分子。

【基金项目】 国家自然科学基金青年科学基金项目(81904292)。

【作者简介】 王利然(1990—),女,博士生,研究方向:针灸病谱,针灸治疗脑血管疾病的机制研究。E-mail:964716367@qq.com

【通信作者】 杜元灏(1964—),男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:针灸病谱,针灸治疗脑血管疾病的机制研究。

E-mail:jpjs_cn@sina.com

lncRNA 发挥作用的功能广泛,涉及了基因表达调控的方方面面。国内外研究发现,lncRNA 是血管新生重要的调控分子,参与缺血性脑卒中、肿瘤、动脉粥样硬化等疾病的病理恢复过程,是近几年备受关注的潜在调控分子。本文综述了 lncRNA 的生物学功能及其在血管生成和血管疾病中的表达变化和调控作用的相关研究,以期为后续血管新生的机制研究及临床应用提供参考。

1 lncRNA 的生物学功能

lncRNA 主要分布在细胞核内,然而,有些也局限在细胞质中,或只在细胞质中发现。根据其亚细胞定位,lncRNA 具有调节基因转录(例如,表观遗传水平调控、转录水平调控、转录后水平调控)、调节蛋白翻译、染色质修饰及 miRNA 等生物学功能。

1.1 lncRNA 在细胞核中的功能机制

(1)lncRNA 作为诱饵调控蛋白与 DNA 或其他蛋白的结合。lncRNA-生长停滞特异性转录物 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5)^[2]通过充当诱骗物,使糖皮质激素应答元件(glucocorticoid response element, GRE)与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的 DNA 结构域结合,从而与 DNA GREs 竞争与 GR 的结合。饥饿状态下,GAS5 作为 GR 的“核抑制因子”,通过调节 GR 的转录活性,影响细胞存活和代谢活动。(2)lncRNA 作为支架招募 RNA 结合蛋白,将不同的蛋白捆绑在一起形成大的复合物,调控染色质结构和基因表达。lncRNA-DKK1 的激活调节器(lncRNA-activating regulator of DKK1, LNCAROD)^[3]主要分布在细胞核内,与 Y-盒结合蛋白 1(Y-box-binding protein-1, YBX1)和热休克蛋白 70(heat shock protein, HSPA1A)蛋白结合。沉默 YBX1 或 HSPA1A 均不影响 LNCAROD 水平。然而,LNCAROD 的缺失导致 YBX1 蛋白半衰期缩短。过表达的细胞中 HSPA1A 的缺失导致 YBX1 蛋白的蛋白酶体降解加速。LNCAROD 作为 YBX1 和 HSPA1A 相互作用的支架,防止了 YBX1 在 HNSCC 细胞中的蛋白酶体降解,促进 HNSCC 细胞增殖和迁移。(3)lncRNA 调节选择性剪接。lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)^[4]与精氨酸和丝氨酸富集蛋白 (serine/arginine-rich protein, SR proteins)剪接因子相互作用,改变其在核斑点区域的磷酸化状态和分布,进而调节选择性剪接。MALAT1 还可以通过调节 SRPK1 等剪切因子激酶

的定位和活性,或通过修改 SR 蛋白,调节 SR 蛋白磷酸化,影响选择性剪接的磷酸酶(PP1 或 PP2A)。(4)lncRNA 通过双向启动子或增强子转录,募集中介蛋白和/或染色质重塑酶来影响基因转录。基因组 DNA 的逆序和易位,可以改变基因组的三维构象,并导致致病的增强启动子接触重新布线。lncRNA-浆细胞瘤多样异位基因(plasmacytoma-variant translocation 1, PVT1)^[5]基因座含有几个基因内增强子,能通过染色体环化调控靶启动子的转录。PVT1 基因中的启动子是抑制 MYC 癌基因表达的肿瘤抑制 DNA 元件,顺式中的启动子竞争使 PVT1 启动子具有 DNA 边界元件的功能,阻止 MYC 癌基因接近细胞类型特异性增强子。

1.2 lncRNA 在细胞质中的功能机制

(1)lncRNA 同与 3'-端非翻译区(UTR)结合的蛋白相互作用,调控 mRNA 的稳定性。有机阴离子转运肽 1b1 (organic anion transporting polypeptide1B1, OATP1B1)是一种主要表达于人肝细胞基底外侧膜上的阴离子摄取转运体。lncRNA-HOX 转录反义 RNA (HOX transcription antisense intergenic RNA, HOTAIR)^[6]可以海绵化 miR-206/miR-613,打破 miR-206/miR-613 与 OATP1B1 mRNA 3'-UTR 的结合位点,消除 lncRNA HOTAIR 对 OATP1B1 的促进作用。miRNA 通过与目标 mRNA 的 3'-UTR 中完全或部分互补的碱基序列相互作用,下调目标基因的表达,并诱导其降解。(2)反义 lncRNA 通过与 mRNA 形成双链来调控 mRNA 的稳定性。lncRNA-β 分泌酶-1 的反义转录本 (antisense transcript for βsecretase1, BACE1AS)^[7]形成了 RNA 双链,提高了 β 分泌酶-1 (β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, BACE-1) mRNA 的稳定性。siRNA 介导的 lncRNA BACE1-AS 下调沉默,降低了抗衰老细胞模型 (SH-SY5Y) 细胞中 BACE1 对淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的切割能力,表明 BACE1 在 SH-SY5Y 细胞中的稳定性与 lncRNA BACE1-AS 的表达密切相关。(3)lncRNA 作为竞争性内源性 RNA (ceRNAs),可以隔离 miRNA,从而阻止其靶 mRNA 的抑制。lncRNA-瓢虫特异表达的影响同源框 2 反义 RNA 1 (dysregulated ladybird homeobox 2 antisense RNA 1, LBX2-AS1)^[8]通过 ceRNA 机制抑制 miR-4685-5p 释放 LBX2 表达。此外,LBX2 可以作为 LBX2-AS1 的转录激活因子。LBX2-AS1、miR-4685-5p 和 LBX2 形成正反馈环,调控疾病发展。(4)lncRNA 可以正向或负向调节蛋白翻译。Igf2r 反义

非蛋白编码 RNA (antisense of Igf2r non-protein coding RNA, Airn)^[9]是从父系染色体转录而来的印记基因。它是反义方向的印记, Airn 能直接与胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2, Igf2bp2) 结合,通过 Igf2bp2 控制 mRNA 的翻译。Airn 的沉默导致 Igf2bp2 与其他 mRNA 的结合减少,导致 Igf2bp2 蛋白的翻译减少。(5) 某些 lncRNA 编码具有调控功能的微肽。已发现许多 lncRNA 包含短开放阅读框(sORF), sORF 编码的小功能肽称为微肽。这些微肽可以协助多种过程,包括细胞分裂,转录调节和细胞信号传导。lncRNA-HOXB 簇反义 RNA 3 (HOXB cluster antisense RNA 3, HOXB-AS3)^[10] 编码一个影响克隆细胞代谢的 53 个氨基酸的微肽,通过竞争性结合 RNA 结合异质性胞核糖核蛋白 A1 (hnRNP A1) 抑制丙酮酸激酶 M (PK-M) 的剪接来抑制癌症进展。(6) lncRNA 还可以调控细胞质中的信号通路。Ras 同源基因家族成员 A (RhoA)/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK) 信号的激活通常与肺动脉高压有关。沉默的 lncRNA-平滑肌细胞诱导性复制强化(smooth muscle-induced lncRNA enhances replication, SMILR)^[11] 有效地提高了 miR-141 的表达,进而抑制 RhoA/ROCK 通路来调节血管重塑和降低血压。

2 LncRNA 对血管新生的调控作用

2.1 lncRNA 调控血管新生相关蛋白的表达

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。在疾病中, lncRNA 表达与内皮细胞、血管生成因子的生成密切相关,对治疗性血管生成(如缺血性脑卒中、心肌梗死)和病理性血管生成(如肿瘤、内膜异位增生)均有调控作用。并且作为 miRNA 竞争内源性 RNA, 负向调控 miRNA 的表达及下游靶点基因,从而根据 miRNA 的生物学作用调控血管生成。

2.1.1 调控血管内皮细胞

血管生成需要多种血管生长因子及细胞信号调节,其中血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)的增殖作用对新生血管的形成至关重要。一个 lncRNA 基因芯片检测在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)和人真皮微血管内皮细胞(human dermal microvascular endothelial cells, HDMECs)^[12] 中鉴定了 116 个 ECs 富集的 lncRNA。目前已有多个 lncRNA 验证了在调控内皮细胞中的作用。

大量 lncRNA 在缺血性脑卒中后表达异常^[13],介导缺血级联过程,如兴奋性中毒,氧化应激,血管生成,神经炎症等。在缺血性脑卒中后 lncRNA -G 蛋白偶联受体 137b-假基因(G protein-coupled receptor 137b-pseudogene, Gpr137b-ps)^[14] 表达显著上调,促进 ECs 增殖、迁移、成管,增加微血管密度(microvascular density, MVD),改善脑卒中后血流供应。低氧诱导因子 1 α 反义 RNA 2 (hypoxia-inducible factor 1 α -antisense RNA 2, HIF1A-AS2)^[15] 是一种反义 lncRNA,来源于 HIF-1 α 的自然反义转录,缺氧时 HIF1A-AS2 表达上调,促进 HUVECs 的生存能力、迁移能力和管形成能力,助于脑缺血后血管生成。在缺氧以及血管内皮生长因子的刺激下, MALAT1^[16] 沉默能抑制 ECs 增殖,并促成迁移表型,这种现象可能是通过调节细胞周期蛋白而实现的。

在病理性血管生成中, lncRNA 也起到显著的调节作用。lncRNA-泛素结合酶 E2C 假基因 3 (ubiquitin conjugating enzyme E2C pseudogene 3, UBE2CP3)^[17] 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 组织高表达,能增强 ECs 的增殖、迁移和成管能力,促进了肿瘤细胞诱导的血管生成,敲除或沉默 UBE2CP3 的表达后则能抑制血管生成,延缓肿瘤进展。长基因间非编码 RNA (LINC00) 284 (long intergenic noncoding RNA (LINC000) 284, LINC00284)^[18] 在卵巢癌(ovarian cancer, OC) 组织和细胞中表达上调,沉默 LINC00284 通过上调中胚层特异性转录本(mesoderm-specific transcript, MEST) 和下调细胞核因子- κ B1 (Nuclear factor kappa B, NF- κ B1) 能抑制内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成。因此,沉默 LINC00284 的表达可能是 OC 潜在的治疗靶点。

此外, lncRNA 在与高血糖相关的内皮功能障碍和糖尿病血管并发症中被发现。通过微阵列分析^[19],高糖暴露 24 h 后,100 个 lncRNA 显著上调,186 个显著下调。高糖条件下, lncRNA MALAT1^[20] 表达水平升高,抑制或敲除 MALAT1 可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移和成管,抑制内皮细胞凋亡。并且,沉默 MALAT1^[21] 通过调控 mir-203-3p 的表达抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs) 迁移和成管,视网膜血管化降低,为糖尿病视网膜病变的治疗提供了一种可能的治疗方法。MALAT1^[22] 基因缺陷可抑制 VEGFR2 的表达,减弱小鼠缺血后肢的血管生成、灌

注和功能恢复,抑制腓肠肌组织缺血后的血流恢复和毛细血管密度,表明 MALAT1 可以通过多条机制影响血管生成。lncRNA FENDRR^[23]下调后同样抑制的 HRMECs 增殖、迁移、毛细血管形态发生和 VEGF 的表达,提示了 lncRNA 在高糖疾病中异常表达,且参与调控内皮细胞功能,影响血管新生。

内皮功能障碍是血管疾病的初始阶段,并且是动脉粥样硬化性血管疾病的重要预后指标。Yin 等^[24]发现 lncRNA - 肝癌高表达转录本 (highly upregulated in liver cancer, HULC) 促进人微血管内皮 (human microvascular endothelial cells, HMECs) 细胞的迁移和成管,抑制细胞凋亡。心肌特异性的 lncRNA-AZIN2 剪接变体 (AZIN2 splice variant, AZIN2-sv)^[25]富含心脏内皮细胞,是内皮功能的负调控因子,抑制 HUVECs 迁移,机制上可能通过阻断 Akt 磷酸化以抑制血管生成。

2.1.2 调控血管内皮生成因子及其受体系统

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是内皮细胞特异性的促有丝分裂源,它通过与内皮细胞表面相应受体 VEGFR-1、VEGFR-2 结合,激活细胞内酪氨酸激酶,引发一系列的信号通路,调控血管生成过程。VEGF 在多种在体模型中强烈地促血管生成作用已经被多个实验证实,且 VEGF 的表达程度与组织中微血管的密度及新生血管数量密切相关。

氧 - 葡萄糖剥夺/复氧 (oxygen-glucose deprivation /reoxygenation, OGD /R) 后,脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 中的 lncRNA-小核仁 RNA 宿主基因 (small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1)^[26]及脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, bEnd3) 中的 lncRNA SNHG12^[27]水平均升高,通过调控 miR-199a 及 miR-150 的表达,增加缺氧诱导因子-1a (hypoxia inducible factor, HIF-1a) 和 VEGF 的表达,促进 OGD/R 处理后的血管生成。lncRNA-X-inactive 特异性转录体 (X-inactive specific transcript, XIST)^[28]的表达水平同样随着缺氧暴露时间的增加而升高,沉默 XIST 可显著降低缺氧时 VEGFR2 和 VEGF 水平,以及 ERK1/2 和 Akt 磷酸化水平,抑制血管生成。而 lncRNA-母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, Meg3) 是血管新生的负调控因子,敲除 lncRNA Meg3^[29]促使血管生成相关基因 VEGFA 和 VEGFR2 上调,增强内皮细胞迁移和管形成,增加缺血脑的毛细血管密度。

Qiu 等^[30]发现反义低氧诱导因子 (antisense hypoxia inducible factor, aHIF) 在异位子宫内膜间质组织中高表达,lncRNA aHIF 能促进血管生成相关基因 (VEGFA、VEGFD) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fabric growth factor, bFGF) 的表达,诱导血管生成。

在卵巢癌组织中,lncRNA-分化拮抗非蛋白编码 RNA (differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCR)^[31]表达上调。DANCR 能促进 VEGF 表达,促进肿瘤血管生成。敲除 DANCR 基因通过抑制血管生成来抑制卵巢肿瘤的生长。lncRNA-嗅觉受体家族 3 亚家族 A 成员 4 (olfactory receptor family 3 subfamily A member 4, OR3A4)^[32]在肝癌 (HCC) 组织中上调,调控 VEGF、血管紧张素 (angiotensin, Ang1) 和纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factors 2, FGF2) 蛋白水平,高表达导致微血管密度 (microvascular density, MVD) 增高,表明 OR3A4 可能是 HCC 不良预后的新标志物,并与血管生成有关。lncRNA-酪氨酸激酶非受体 2 反义 RNA 1 (tyrosine kinase non receptor 2 antisense RNA 1, TNK2-AS1)^[33]在非小细胞肺癌中上调,能减少转导和转录激活因子 3 (STAT3) 介导的泛素化而增强其稳定性,从而增强 VEGFA 表达,形成 STAT3/VEGFA 信号通路,诱导血管生成。lncRNA-小泛素样修饰因子 1 假基因 (small ubiquitin-like modifier 1 pseudogene 3, SUMO1P3)^[34]在结肠癌组织中高表达,SUMO1P3 的下调抑制促血管生成生长因子 VEGFA 的分泌,减少血管生成。Yuan 等^[35]发现 lncRNA-印记基因 (imprinting gene, H19) 调控血管生长因子的表达,并且抑制内皮细胞凋亡,是人羊膜间充质干细胞 (human amniotic mesenchymal stem cells, hAMSCs) 中促进血管生成的重要调控因子。

2.1.3 调控 miRNA

miRNA 与生物体的物质代谢、细胞周期、细胞分化、凋亡、个体形态形成和发育等一系列重要生命活动的调节息息相关,在机体多种生理过程发挥重要作用。研究发现,miRNA 形成的关键酶——Dicer 酶的缺失将导致严重的血管新生缺陷^[36],因此认为 miRNA 与血管新生关系密切,多个 miRNA 在促进及抑制血管新生调节中发挥重要作用。lncRNA 与 miRNA 结合,竞争性影响 miRNA 与靶基因的结合,调控靶基因的水平;也可通过调控 miRNA 的表达水平、成熟水平或稳定性,调控 miRNA 的水平,从而间接影响靶基因的表达。

TGF- β 家族信号转导 (DIGIT) 诱导 GSC 分化的 lncRNA (lncRNA divergent to GSC induced by TGF- β family signaling, DIGIT)^[37] 作为 miR-134 的分子海绵, 负调控 miR-134, DIGIT 沉默通过调控 miR-134 及其下游靶点 B 细胞特异性莫罗尼鼠科白血病病毒集成位点 (Bmi-1) 的表达, 减少 VEGF 等血管生长因子的表达, 抑制动脉粥样硬化后血管生成。lncRNA-尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1)^[38] 的沉默导致 miR-195 表达上调, 抑制丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路激活, 影响 HMEC-1 细胞的生长和成管。Qin 等^[39] 发现沉默或下调 lncRNA-重编程调节物 (regulator of reprogramming) 可增强 miR-26 的表达, 从而抑制 NF- κ B 和 JAK1/STAT3 信号通路, 同样抑制了 HMEC-1 细胞的生长、迁移及毛细血管形成, 为动脉粥样硬化血管生成的靶向治疗提供新的思路。lncRNA TCONS_00024652^[40] 作为 miR-21 的竞争性内源 RNA, 降低其表达, 诱导 HUVECs 增殖和血管生成, 刺激动脉粥样硬化斑块的形成, 表明 TCONS_00024652 可能是一个重要的分子标记, 稳定动脉粥样硬化斑块和减缓动脉粥样硬化的进展。

在肝癌 (HCC)^[41] 及人乳腺癌 (BC)^[42] 组织中, 均可发现 lncRNA MALAT1 表达上调, 作为 miR-140 及 miR-145 的竞争性内源 RNA, 调控下游靶点 VEGF 及其受体的表达, 参与血管新生机制。Gao 等^[43] 发现敲除或沉默长基因间非编码 RNA (LINC00) 488 (long intergenic noncoding RNA (LINC00)488, LINC00488) 表达后, 通过竞争性内源作用调控 miRNA-330-5p 及其靶基因 TLN1 的表达, 导致体外增殖和体内肿瘤血管生成受到抑制, 延缓肝癌进展。

2.2 lncRNA 调控血管新生相关信号通路

血管生成依赖于促进和抑制信号通路之间的平衡。研究表明, 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、MEK/ERK、Delta 样配体 4 (delta-like ligand, DLL4)/Notch、HIF-VEGF-Notch 等信号传导对于确保内皮细胞对促血管生成刺激的适当反应至关重要。lncRNA 通过调控相关信号通路的激活, 介导疾病后的血管新生。

lncRNA GAS5^[44] 能与 HUVECs 中的蛋白酪氨酸磷酸酶基因 (protein tyrosine phosphatase gene, PTEN) 竞争性结合 miRNA-29-3p, 继而上调 PTEN 的表达, 抑制 PI3K/AKT 的磷酸化, 阻碍 PI3K/AKT 通路的激活, 减少血管生成。此外, 过表达 GAS5^[45] 同样能抑制 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的激活。表明 GAS5 参与调控多条信号通路介导血管新生。lncRNA PVT1^[46] 能促进肿瘤生长, 诱导肿瘤内血管生成。机制上, PVT1 与 STAT3 信号通路相互作用, 激活 STAT3 信号通路, 增加 VEGFA 表达, 诱导血管生成。此外, STAT3 反过来又刺激 PVT1 转录, 从而持续维持致癌效应。

在动脉粥样硬化疾病中, lncRNA-Alu 介导的 p21 转录调节因子 (Alu-mediated p21 transcriptional regulator, APTR)^[47] 可通过负调控 miR-126 激活 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 信号通路, 从而促进细胞增殖、迁移和管道形成。Zhu 等^[48] 研究发现 lncRNA H19 过表达能通过下调 miR-181a 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 发挥促血管生成作用。lncRNA-转化生长因子 β (transforming growth factor- β , ATB)^[49] 通过调控 miR-195 来激活 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 通路, 调节内皮细胞的迁移和血管生成, 影响四肢动脉粥样硬化的进程。

在周围血管疾病中, lncRNA-Wilms 肿瘤 1 相关蛋白假基因 1 (Wilms Tumor 1 Associated Protein Pseudogene 1, WTAPP1)^[50] 作为 miRNA-3120-5p 的竞争性内源 RNA, 通过 PI3K/Akt 信号通路调控下游靶点基质金属蛋白酶-1 (Matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 的表达, 从而介导 EPCs 的细胞迁移和血管生成, 在外周血管疾病的发病机制中发挥重要作用。

3 小结与展望

近年来关于 lncRNA 调控基因表达、基因组印记、蛋白翻译以及染色质修饰、转录激活、转录干扰和核内运输等作用机制的研究取得较大进展。血管新生是许多疾病病理生理的关键环节, 不过关于 lncRNAs 调控血管新生的研究报道较少。现有的文献研究表明, lncRNA 通过直接调控相关蛋白或者 miRNA 的功能, 间接影响靶基因的水平, 从而影响血管内皮生长因子的表达、内皮细胞的表型转换、miRNA 的表达, 调控血管新生。表明 lncRNA 参与调控血管新生, 并在血管的发育过程中起重要作用。

但是, lncRNA 在血管新生过程中具体作用机制仍不完善, lncRNA 调控的下游基因及信号通路的分子机制尚不清晰。应尽快构建 lncRNA-mRNA-信号通路网及 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网, 明确 lncRNA 调控血管新生的机制, 为血管新生相关疾病提供明确的诊疗方法。并且, 后续如何干预 lncRNAs 的表达, 调节疾病发展过程, 应用于临床治疗, 也是研究的重点所在。

参考文献:

- [1] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15 (1): 7-21.
- [2] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest and starvation associated repressor of the glucocorticoid receptor [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(107): 8.
- [3] Ban Y, Tan P, Cai J, et al. LNCAROD is stabilized by m6A methylation and promotes cancer progression via forming a ternary complex with HSPA1A and YBX1 in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(6): 1282-1296.
- [4] Romero-Barrios N, Legascue MF, Benhamed M, et al. Splicing regulation by long noncoding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(5): 2169-2184.
- [5] Cho SW, Xu J, Sun R, et al. Promoter of lncRNA Gene PVT1 is a tumor-suppressor DNA boundary element [J]. *Cell*, 2018, 173 (6): 1398-1412.
- [6] Sun F, Wu K, Yao Z, et al. Long noncoding RNA LINC00963 induces NOP2 expression by sponging tumor suppressor miR-542-3p to promote metastasis in prostate cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11500-11516.
- [7] Liu T, Huang Y, Chen J, et al. Attenuated ability of BACE1 to cleave the amyloid precursor protein via silencing long noncoding RNA BACE1-AS expression [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1275-1281.
- [8] Li H, Zhang H, Wang G, et al. LncRNA LBX2-AS1 facilitates abdominal aortic aneurysm through miR4685-5p/LBX2 feedback loop [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 109904.
- [9] Hosen MR, Militello G, Weirick T, et al. Aim regulates Igf2bp2 translation in cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1347-1353.
- [10] Huang JZ, Chen M, Chen D, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 171-184.
- [11] Lei S, Peng F, Li ML, et al. LncRNA-SMILR modulates RhoA/ROCK signaling by targeting miR2 141 to regulate vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): H377-H391.
- [12] Man HSJ, Sukumar AN, Lam GC, et al. Angiogenic patterning by STEEL, an endothelial-enriched long noncoding RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10): 2401-2406.
- [13] Yang J, Zhao J, Liu X, et al. LncRNAs a new target for post-stroke recovery [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(26): 3115-3121.
- [14] Wang C, Qu Y, Wang D, et al. The proangiogenic roles of long non-coding RNAs revealed by RNA sequencing following oxygen-glucose deprivation/re-oxygenation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(4): 708-727.
- [15] Li L, Wang M, Mei Z, et al. lncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1 α by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 165-172.
- [16] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397.
- [17] Lin J, Cao S, Wang Y, et al. Long non-coding RNA UBE2CP3 enhances HCC cell secretion of VEGFA and promotes angiogenesis by activating ERK1/2/HIF-1 α /VEGFA signalling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 113.
- [18] Ruan Z, Zhao D. Long intergenic noncoding RNA LINC00284 knock down reduces angiogenesis in ovarian cancer cells via up-regulation of MEST through NF- κ B1 [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (11): 12047-12059.
- [19] Singh KK, Mantella LE, Pan Y, et al. A global profile of glucose-sensitive endothelial-expressed long non-coding RNAs [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(9): 1007-1014.
- [20] Zhang SH, Zhang SG, Zhou P, et al. LncRNA MALAT1 affects high glucose-induced endothelial cell proliferation, apoptosis, migration and angiogenesis by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8551-8559.
- [21] Yu L, Fu J, Yu N, et al. Long non-coding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98 (4): 219-227.
- [22] Zhang X, Tang X, Hamblin MH. Long non-coding RNA malat1 regulates angiogenesis in hindlimb ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1723.
- [23] Shi Y, Chen C, Xu Y, et al. LncRNA FENDRR promotes high-glucose-induced proliferation and angiogenesis of human retinal endothelial cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83 (5): 869-875.
- [24] Yin D, Li Y, Fu C, et al. Pro-Angiogenic Role of LncRNA HULC in Microvascular Endothelial Cells via Sequestering miR-124 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2188-2202.
- [25] Li X, Sun Y, Huang S, et al. Inhibition of AZIN2-sv induces neovascularization and improves prognosis after myocardial infarction by blocking ubiquitin-dependent talin1 degradation and activating the Akt pathway [J]. *EBio Medicine*, 2019, 39: 69-82.
- [26] Wang Z, Wang R, Wang K, et al. Upregulated long non-coding RNA Snhg1 promotes the angiogenesis of brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation treatment by

- targeting miR-199a [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(9): 909-915.
- [27] Zhao M, Wang J, Xi X, et al. SNHG12 Promotes angiogenesis following ischemic stroke via regulating miR-150/VEGF pathway [J]. *Neuroscience*, 2018, 390: 231-240.
- [28] Hu C, Bai X, Liu C, et al. Long noncoding RNA XIST participates hypoxia-induced angiogenesis in human brain microvascular endothelial cells through regulating miR-485/SOX7 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6487-6497.
- [29] Shen J, Zhao Z, Shang W, et al. Fabrication of a nano polymer wrapping Meg3 ShRNA plasmid for the treatment of cerebral infarction [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(2): 894-903.
- [30] Qiu JJ, Lin XJ, Zheng TT, et al. The exosomal long noncoding RNA aHIF is upregulated in serum from patients with endometriosis and promotes angiogenesis in endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2019, 12(26): 1590-1602.
- [31] Lin X, Yang F, Qi X, et al. LncRNA DANCER promotes tumor growth and angiogenesis in ovarian cancer through direct targeting of miR-145 [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(12): 2286-2296.
- [32] Li W, Fu Q, Man W, et al. LncRNA OR3A4 participates in the angiogenesis of hepatocellular carcinoma through modulating AGGF1/akt/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 849: 106-114.
- [33] Wang Y, Han D, Pan L, et al. The positive feedback between lncRNA TNK2-AS1 and STAT3 enhances angiogenesis in non-small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1-4): 185-192.
- [34] Zhang LM, Wang P, Liu XM, et al. LncRNA SUMO1P3 drives colon cancer growth, metastasis and angiogenesis [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5461-5472.
- [35] Yuan Z, Bian Y, Ma X, et al. LncRNA H19 knockdown in human amniotic mesenchymal stem cells suppresses angiogenesis by associating with EZH2 and activating VASH1 [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(12): 781-790.
- [36] Tang L, Yang M, Qin L, et al. Deficiency of DICER reduces the invasion ability of trophoblasts and impairs the pro-angiogenic effect of trophoblast-derived microvesicles [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4915-4930.
- [37] Miao C, Cao H, Zhang Y, et al. LncRNA DIGIT accelerates tube formation of vascular endothelial cells by sponging miR-134 [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(5): 1086-1095.
- [38] Yin D, Fu C, Sun D. Silence of lncRNA UCA1 represses the growth and tube formation of human microvascular endothelial cells through miR-195 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1499-1511.
- [39] Qin WW, Xin ZL, Wang HQ, et al. Inhibiting lncRNA ROR suppresses growth, migration and angiogenesis in microvascular endothelial cells by up-regulating miR-26 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7985-7993.
- [40] Halimulati M, Duman B, Nijati J, et al. Long noncoding RNA TCONS_00024652 regulates vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis via microRNA21 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3309-3316.
- [41] Hou ZH, Xu XW, Fu XY, et al. Long Non-coding RNA MALAT1 Promotes Angiogenesis and Immunosuppressive Properties of HCC Cells by sponging miR-140 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): 649-663.
- [42] Huang XJ, Xia Y, He GF, et al. MALAT1 promotes angiogenesis of breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2683-2689.
- [43] Gao J, Yin X, Yu X, et al. Long noncoding RNA LINC00488 functions as a ceRNA to regulate hepatocellular carcinoma cell growth and angiogenesis through miR-330-5 [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(7): 1050-1059.
- [44] Cheng Y, Dai X, Yang T, et al. Low long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 expression in the exosomes of lung cancer cells promotes tumor angiogenesis [J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 2476175.
- [45] Song J, Shu H, Zhang L, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits angiogenesis and metastasis of colorectal cancer through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 22: 1-15.
- [46] Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/ VEGFA axis in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094-4109.
- [47] Song A, Feng R, Gao J, et al. Long noncoding RNA Alu-mediated p21 transcriptional regulator promotes proliferation, migration, and pipe-formation of human microvascular endothelial cells by sponging miR-126 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19858-19867.
- [48] Zhu A, Chu L, Ma Q, et al. Long non-coding RNA H19 down-regulates miR-181a to facilitate endothelial angiogenic function [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2698-2705.
- [49] Zhu AD, Sun YY, Ma QJ, et al. lncRNA-ATB promotes viability, migration, and angiogenesis in human microvascular endothelial cells by sponging microRNA-195 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14360-14371.
- [50] Li WD, Zhou DM, Sun LL, et al. LncRNA WTAPP1 promotes migration and angiogenesis of endothelial progenitor cells via MMP1 through MicroRNA 3120 and Akt/PI3K/Autophagy pathways [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(12): 1863-1874.

[收稿日期]2020-07-22