

本文引用: 成 姣, 谢佳欣, 刘 晨, 等. lncRNA 减轻心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 539-545. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0539-07

· 文献综述 ·

lncRNA 减轻心肌缺血再灌注损伤的研究进展

成 姣, 谢佳欣, 刘 晨, 黄 骥, 韦 星

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病
国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001)

[摘 要] 长链非编码 RNA(lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸且无蛋白质编码能力的 RNA,但在增殖、凋亡、迁移、侵袭和分化等多种生物过程中起着非常重要的调节作用。研究发现 lncRNA 与心肌缺血再灌注(I/R) 损伤的发生发展密切相关。本综述讨论了 lncRNA 减少心肌 I/R 损伤及其可能机制的研究进展。

[关键词] 长链非编码 RNA; 心肌缺血再灌注损伤; 氧化应激; 自噬; 炎症反应; 细胞凋亡

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Developments in lncRNA reducing myocardial ischemia/reperfusion injury

CHENG Jiao, XIE Jiaxin, LIU Chen, HUANG Ji, WEI Xing

(Institute of Cardiovascular Diseases, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & International Scientific and Technological Innovation Cooperation Base for Arteriosclerotic Diseases in Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of RNA more than 200 nucleotides long and has no protein-coding capacity, but it plays a very important role in regulating various biological processes such as proliferation, apoptosis, migration, invasion and differentiation. It has found that lncRNA is closely related to the development of myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury. This review discusses the advances in the reduction of myocardial I/R injury and its possible mechanisms by lncRNA.

[KEY WORDS] long non-coding RNA; myocardial ischemia/reperfusion injury; oxidative stress; autophagy; inflammatory response; apoptosis

急性心肌梗死在临床上有着极高的发病率和死亡率,最有效的治疗措施之一是经皮冠状动脉介入治疗和溶栓治疗,能够有效改善缺血心肌细胞的血液循环,使心肌细胞存活率提高,心肌梗死面积减少,更好地维持左心室射血功能,避免发生心肌衰竭^[1]。但是,再灌注也可能导致心肌细胞损伤进一步加重,并且引起一系列的并发症,如无复流现象、心肌顿抑、心律失常等^[2]。心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R) 损伤与多种病理生理过程有关,包括细胞内钙离子超载、氧自由基过度产生、内皮细胞功能障碍、免疫反应、线粒体功能障碍、凋亡、自噬以及血小板聚集等^[3]。研究表明,长链非

编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 通过调节细胞分化、增殖、凋亡、坏死和自噬等参与了多种心脏疾病的发展,在表观遗传、转录及转录后水平上通过调控基因表达来调控心肌 I/R 损伤。

1 lncRNA 概念

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸、缺乏明显的开放阅读框且不具备编码蛋白质能力的 RNA,是由 RNA 聚合酶 II 转录、剪接、5'-加帽、3'-聚腺苷酸化构成^[4]。根据编码基因和在基因组中所处的位置, lncRNA 可分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、双

[收稿日期] 2022-10-14

[修回日期] 2022-12-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82100789);湖南省教育厅科学研究重点项目(19A432)

[作者简介] 成姣,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:3296035505@qq.com。通信作者 韦星,博士,副教授,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail:wx304305@163.com。

向 lncRNA、基因间 lncRNA 和内含子 lncRNA; 根据作用形式可将 lncRNA 分为顺式 lncRNA 和反式 lncRNA^[4]。

2 lncRNA 减轻心肌 I/R 损伤的机制

内皮细胞功能障碍和微血管损伤等途径会导致心肌 I/R 损伤。近年来,越来越多的研究表明,lncRNA 可以保护心肌免受 I/R 损伤,其机制主要是 lncRNA 与转录因子结合在转录水平中影响靶基因

的表达,从而通过抑制氧化应激、自噬、凋亡和炎症反应的发生来减轻心肌损伤^[5]。lncRNA 还通过对组蛋白乙酰化修饰及染色质甲基化水平的改变来调控靶基因的表达,从而减轻心肌损伤^[6]。lncRNA 还与 ceRNA-miRNA-mRNA 相互作用来调节心肌 I/R 损伤,一个 lncRNA 可介导一个或多个 miRNA,而 miRNA 则通过经典作用方式来抑制下游靶基因的功能,从而促进 mRNA 降解或阻碍其翻译来抑制靶基因的表达,以达到调控细胞功能的目的^[7](图 1)。

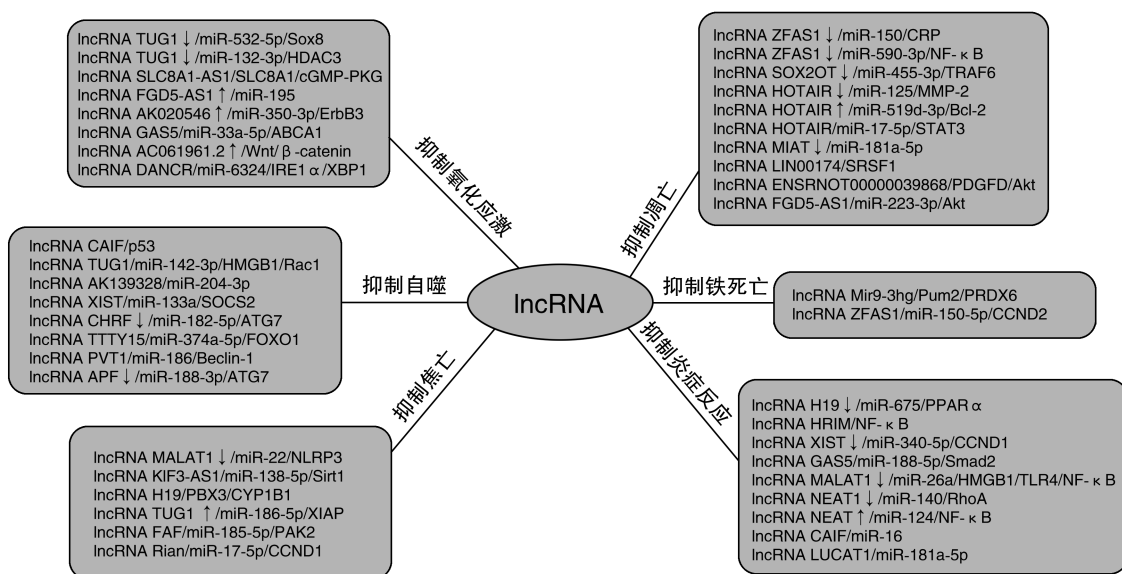


图 1. lncRNA 减轻心肌缺血再灌注损伤的途径

lncRNA 通过作用于 miRNA 及下游靶点或相关信号通路抑制氧化应激、自噬、凋亡、铁死亡和炎症反应,从而减轻心肌 I/R 损伤。

Figure 1. Pathways of lncRNA to reduce myocardial I/R injury

2.1 lncRNA 通过抑制氧化应激减轻心肌 I/R 损伤

lncRNA 通过维持线粒体氧化还原电位来增加线粒体超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,并减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 的产生来抑制氧化应激以减轻心肌 I/R 损伤^[8]。

lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine up-regulated gene 1, TUG1) 是 miR-532-5p 的竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA), miR-532-5p 直接靶向 Sox8, 下调 TUG1 可通过调节 miR-532-5p/Sox8 轴增加心肌细胞 SOD 活性,并且减少 LDH 和 MDA 的产生^[9]。TUG1 还通过充当 miR-132-3p 的 ceRNA 来抑制缺氧条件下心肌细胞的氧化应激, miR-132-3p 的靶点是 HDAC3, 下调 TUG1 可通过 miR-132-3p 调节 HDAC3 的表达,促进组蛋白乙酰

化,从而激活氧化相关基因的转录来减少心肌梗死面积和抑制 ROS 的过度产生^[10]。lncRNA 溶质载体家族 8 成员 A1 反义 RNA 1 (solute carrier family 8 member A1 antisense RNA 1, SLC8A1-AS1) 通过下调 SLC8A1 和激活 cGMP-PKG 信号通路来增加心肌细胞 SOD 活性,减少 LDH 和 MDA 的生成并且减少心肌梗死面积^[11]。在 mice 中,下调 SOX2 重叠转录本 (SOX2 overlapping transcript, SOX2OT) 可改善心脏功能和脂多糖诱导受损的线粒体膜电位,同时减少脂多糖诱导的线粒体 ROS 的过度产生^[12]。lncRNA FGD5 反义 RNA 1 (FGD5 antisense RNA 1, FGD5-AS1) 通过充当 miR-195 ceRNA 来抑制缺氧条件下 AC16 细胞的氧化应激和细胞凋亡,上调 lncRNA FGD5-AS1 可增加 SOD 活性和 SOD2、GPx1 的表达水平,同时降低 ROS、MDA 的含量,这些结果表明 lncRNA FGD5-AS1 通过抑制氧化应激来减轻心肌

I/R 损伤^[13]。lncRNA AK020546 是 miR-350-3p 的 ceRNA, miR-350-3p 的靶基因为 ErbB3, 上调 lncRNA AK020546 可通过调节 miR-350-3p/ErbB3 轴减少心肌梗死面积, 抑制 ROS、LDH 和 MDA 的释放^[14]。lncRNA 生长停滞特异性转录本 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 通过与 miR-33a-5p 竞争性结合来抑制 miR-33a-5p 对 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的靶向调节, 从而上调 ABCA1 的表达, 使细胞中 SOD 含量和活性增加, MDA 和 ROS 的含量减少, 从而减轻内皮细胞氧化应激和脂质过氧化损伤^[15]。

心肌 I/R 损伤时, 内质网合成、修饰和加工蛋白质的能力降低, 从而导致内质网中积累了大量未折叠或错误折叠的蛋白质, 并且还触发未折叠蛋白反应和内质网应激反应。内质网应激会加重氧化应激、炎症和钙超载, 促使细胞损伤和细胞凋亡。因此, 抑制内质网应激是改善心肌 I/R 损伤的途径之一。

下调 lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 可使内质网应激相关蛋白 BIP/GRP78、ATF4、CHOP、PERK-eIF2 α 和 Caspase-12 的表达水平降低, 从而抑制内质网应激反应的发生来减轻心肌 I/R 损伤^[16]。上调 lncRNA AC061961.2 可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路减少 CRP78 和 CHOP 的表达水平来抑制内质网应激诱导的心肌细胞死亡^[17]。lncRNA 鉴别性拮抗非蛋白质编码 RNA (discrimination antagonizing non-protein coding RNA, DANCER) 可通过调节 miR-6324 选择性激活 UPR 中的 IRE1 α /XBP1 信号通路来抑制细胞凋亡和增强自噬, 保护心肌细胞免受内质网应激损伤^[18]。

2.2 lncRNA 通过抑制自噬减轻心肌 I/R 损伤

自噬是通过清除受损蛋白质和细胞器来维持细胞稳态, lncRNA 通过抑制相关自噬蛋白和信号通路来保护心肌细胞免受过度自噬, 从而减轻心肌 I/R 损伤。

lncRNA 心脏自噬抑制因子 (cardiac autophagy inhibitory factor, CAIF) 通过与 p53 蛋白结合, 抑制 p53 介导的心肌蛋白转录^[19]。lncRNA TUG1 在心肌 I/R 损伤中高表达, 介导 miR-142-3p 并通过靶向 HMGB1 和 Rac1 诱导的自噬减轻心肌 I/R 损伤^[20]。lncRNA AK139328 通过 miR-204-3p 抑制自噬相关蛋白 ATG7、ATG5 和 LC3-II/LC3-I 的表达并促进 p62 的表达, 从而减轻细胞自噬^[8]。lncRNA 非活性特异性转录本 (X inactivation-specific transcript, XIST) 通过直接靶向 miR-133a, 调节 SOCS2 的表达, 提高

心肌细胞的存活率^[21]。lncRNA 心肌肥大相关因子 (chronic hypercapnic respiratory failure, CHRF) 可以通过 miR-182-5p/ATG7 途径加重 I/R 损伤中自噬水平, 损害细胞活性; 下调 lncRNA CHRF 可降低自噬水平, 提高心肌细胞活性^[22]。lncRNA 睾丸特异性转录本 Y 连接 15 (testis-specific transcript Y-linked 15, TTTY15) 通过调节 miR-374a-5p/FOXO1 改善心功能, 提高心肌细胞活力, 从而抑制自噬^[23]。lncRNA 浆细胞瘤变异易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 可通过 miR-186/Beclin-1 信号通路减少缺氧/复氧损伤诱导的细胞凋亡和自噬^[24]。下调 lncRNA 自噬促进因子 (autophagy promoting factor, APF) 使 miR-188-3p 过表达, 进而抑制 ATG7 的表达水平, 从而降低自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II 的表达水平, 所以 lncRNA APF 可通过调节 miR-188-3p 及其靶蛋白 ATG7 来减少缺氧/复氧引起的心肌细胞自噬和细胞死亡^[25]。

2.3 lncRNA 通过抑制炎症反应的发生减轻心肌 I/R 损伤

心肌 I/R 损伤是通过促进细胞因子和氧自由基的释放来激发炎症反应, 从而导致心肌细胞凋亡并诱导心肌损伤。炎症反应的发生是一个复杂的过程, 它是身体的一种积极防御机制, 持续或失调的炎症与各种疾病的发病机制密切相关, 而 lncRNA 通过抑制炎症因子的释放和抑制炎症信号通路的激活来减轻心肌 I/R 损伤。

lncRNA H19 可通过竞争性结合 miR-675 负向调控过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 来调节心肌细胞炎症反应, 下调 lncRNA H19 可减少炎症因子的释放和改善心功能^[26]。lncRNA 心肌细胞缺氧/复氧损伤相关因子 (hypoxia/reoxygenation injury related factor in myocyte, HRIM) 通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路失活来抑制炎症因子的释放^[27]。lncRNA X-非活性特异性转录本 (X-inactive specific transcript, XIST) 是 miR-340-5p 的海绵体, 细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) 是 miR-340-5p 的靶点, 下调 lncRNA XIST 可以提高 miR-340-5p 的表达并降低 CCND1 的表达, 抑制炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放^[28]。lncRNA GAS5 可通过调节 miR-188-5p/Smad2 轴降低炎症因子 TNF- α 、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 的表达水平^[15]。下调 lncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma tran-

script 1, MALAT1) 可以提高 miR-26 的表达水平来减轻心肌损伤,另外,miR-26 通过与靶基因 HMGB1 结合抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路。因此,下调 lncRNA MALAT1 通过 miR-26a/HMGB1/TLR4/NF- κ B 轴减轻饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)诱导的心肌炎症损伤^[29]。lncRNA 核丰富转录本 1(nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)与 miR-140 结合发挥作用,miR-140 的靶点是 RhoA,下调 lncRNA NEAT1 通过 miR-140/RhoA 轴改善小鼠心功能并减少心肌梗死面积,从而有助于抑制七氟烷诱导的心肌 I/R 损伤^[30]。上调 lncRNA NEAT1 通过抑制 miR-124/NF- κ B 信号通路减少炎症因子的表达,从而保护心肌细胞免受三氧化二砷损伤^[31]。lncRNA Kenq1 重叠转录本 1(Kenq1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1)抑制 p38、TNF- α 、IL-6 和 NF- κ B 表达^[32]。lncRNA CAIF 可通过调节 miR-16 去甲基化来抑制脂多糖诱导的炎症因子的释放和 NF- κ B 的激活^[33]。lncRNA 肺癌相关转录本 1(lung cancer associated transcript 1, LUCAT1)是 miR-181a-5p 的 ceRNA, lncRNA LUCAT1 负调控 miR-181a-5p 的表达,因此, lncRNA LUCAT1 可通过调节 miR-181a-5p 抑制 H₂O₂ 诱导的心肌细胞炎症反应的发生^[34]。

2.4 lncRNA 通过抑制细胞凋亡减轻心肌 I/R 损伤

lncRNA 参与调节心肌 I/R 损伤中的细胞凋亡过程,对心肌 I/R 损伤的保护机制包括激活 JAK2/STAT3 信号通路、上调 Bcl-2 和下调 Caspase-3、抑制 NF- κ B 和 Akt/AMPK 通路的激活。

lncRNA 锌指反义链 1(zinc finger antisense 1, ZFAS1)可以直接与 miR-150 相互作用,miR-150 负向调节 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),下调 lncRNA ZFAS1 可以提高细胞活力,降低 CRP 在 mRNA 和蛋白水平上的表达,所以 ZFAS1/miR-150 轴可通过调节 CRP 来抑制心肌细胞凋亡^[35]。下调 lncRNA ZFAS1 可通过 NF- κ B 信号通路增加 miR-590-3p 的表达来抑制 I/R 诱导的心肌细胞凋亡^[36]。lncRNA SOX2OT 是 miR-455-3p 的 ceRNA, miR-455-3p 可以直接靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6),下调 lncRNA SOX2OT 通过 miR-455-3p 介导的 TRAF6 表达水平来促进细胞增殖、降低细胞凋亡率和细胞氧化损伤,并改善炎症反应^[37]。lncRNA HOX 转录本反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是 miR-125 的 ceRNA, miR-125 可以直接靶向基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)。当心肌细胞经过过氧化氢处理后,下调 lncRNA HOTAIR 可

通过 miR-125 介导的 MMP-2 表达水平来减轻心肌细胞凋亡^[38]。上调 lncRNA HOTAIR 可调节 miR-519d-3p 使 Bcl-2 表达水平增加,同时使 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平下降,这意味着 HOTAIR/miR-519d-3p/Bcl-2 轴的抗凋亡功能^[39]。lncRNA HOTAIR 也可以是 miR-17-5p 的 ceRNA, miR-17-5p 可以直接靶向信号转导及转录激活因子 3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3), lncRNA HOTAIR 通过抑制 miR-17-5p 的表达来激活 STAT3 信号传导,从而改善心功能^[40]。下调 lncRNA 心肌梗死相关转录本(myocardial infarction-associated transcript, MIAT)通过 miR-181a-5p 来增加 JAK2 和 STAT3 的表达,从而抑制心肌细胞凋亡和炎症因子释放^[41]。lncRNA LIN00174 直接结合到靶蛋白丝氨酸/精氨酸剪接因子 1(serine/arginine splicing factor 1, SRSF1)上相互作用,从而抑制 p53 的表达和 Akt/AMPK 通路的激活^[42]。lncRNA ENSRNOT00000039868 可调节血小板源性生长因子 D(platelet-derived growth factor D, PDGFD)水平,而 PDGFD 通过调控 Akt 通路来减轻细胞凋亡^[43]。lncRNA FGD5 反义 RNA 1(FGD5 antisense RNA 1, FGD5-AS1)在急性心肌梗死中的表达下降, lncRNA FGD5-AS1 的直接靶标是 miR-223-3p, miR-223-3p 可直接下调磷酸化 Akt 的表达,所以, lncRNA FGD5-AS1 可通过 miR-223-3p 调节 Akt 活性来减少心肌细胞凋亡和心肌梗死面积并改善心功能^[13]。

2.5 lncRNA 通过抑制细胞焦亡减轻心肌 I/R 损伤

细胞焦亡是一种新的促炎症细胞程序性死亡,广泛参与多种疾病的病理过程,尤其是心肌 I/R 损伤。lncRNA 主要是通过 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、pro-Caspase-1/Caspase-1 和 IL-1 β /18 等焦亡信号通路相关蛋白减轻心肌 I/R 损伤。

lncRNA MALAT1 与 miR-22 直接结合并与其呈负相关,miR-22 的靶蛋白为 NLRP3,下调 lncRNA MALAT1 通过 miR-22/NLRP3 轴减轻内皮细胞焦亡和内皮细胞功能障碍^[44]。lncRNA Kruppel 样因子 3 反义 RNA 1(Kruppel-like factor 3 antisense RNA 1, KLF3-AS1)与 miR-138-5p 直接结合且下调其表达,miR-138-5p 直接靶向 Sirt1, lncRNA KLF3-AS1 通过 miR-138-5p/Sirt1 轴抑制焦亡相关蛋白 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 和 cleaved GSDMD 的表达,减少心肌梗死面积、提高细胞活力、维持心肌细胞正常结构和改善心功能,从而抑制心肌细胞焦亡^[45]。lncRNA H19 通过调节 PBX3 来抑制 CYP1B1 的表达,从而减少

NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达来抑制心肌细胞焦亡^[46]。上调 lncRNA TUG1 通过 miR-186-5p/XIAP 轴来减轻 NLRP3 介导的心肌细胞焦亡^[47]。lncRNA FGF9 相关因子 (FGF9-associated factor, FAF) 在缺氧心肌细胞中的表达降低, lncRNA FAF 是 miR-185-5p 的 ceRNA, 并促进心肌细胞 p21 活化激酶 2 (p21-activated kinase 2, PAK2) 的表达, lncRNA FAF 通过调节 miR-185-5p/PAK2 轴抑制心肌细胞焦亡来提高细胞活力和减少心肌梗死面积^[48]。lncRNA RNA 在细胞核中印迹和积累 (RNA imprinted and accumulated in nucleus, Rian) 与 miR-17-5p 结合并促进 CCND1 转录来抑制 NLRP3、cleaved Caspase-1 和 N 端 Gasdermin D (GSDMD-N) 的表达, 从而减少细胞焦亡^[49]。

2.6 lncRNA 通过抑制铁死亡减轻心肌 I/R 损伤

铁死亡是一种铁依赖性和 ROS 依赖性细胞死亡形式, 其特征是脂质过氧化积累导致细胞膜氧化损伤。lncRNA 通过调节铁离子浓度、谷胱甘肽、脂质和 ROS 的含量来抑制心肌细胞铁死亡, 从而减轻心肌损伤。

lncRNA Mir9-3 宿主基因 (Mir9-3 host gene, Mir9-3hg) 与 Pum2 蛋白结合, 并下调 Pum2 的表达; Pum2 与过氧化物还原蛋白 6 (peroxiredoxin 6, PRDX6) 启动子结合并抑制 PRDX6 的表达, lncRNA Mir9-3hg 通过调节 Pum2/PRDX6 轴增加谷胱甘肽含量、降低铁离子浓度和铁死亡相关蛋白表达水平来抑制心肌细胞铁死亡, 从而改善心脏功能^[50]。lncRNA ZFAS1 是 miR-150-5p 的 ceRNA, miR-150-5p 能直接结合细胞周期蛋白 D 2 (cyclin D2, CCND2), lncRNA ZFAS1 通过 miR-150-5p/CCND2 轴增加谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化酶 4 的蛋白表达改善线粒体膜电位^[51]。

3 总 结

急性心肌梗死是导致冠心病患者死亡的主要原因, 目前主要通过及时的溶栓和经皮冠状动脉介入治疗来疏通闭塞血管, 从而恢复冠状动脉灌注及心肌血液供应, 最终挽救濒死心肌^[52]。然而, 快速恢复血液流通反而会加重缺血心肌的损伤, 导致心肌梗死面积扩大和心脏功能降低^[53]。目前, 临床上仍缺乏针对心肌 I/R 损伤的有效防治措施。本综述通过总结 lncRNA 与心肌 I/R 损伤的关系, 寻找减轻心肌 I/R 损伤的有效干预靶点, 为以后探索其保护机制具有重要的临床意义。

lncRNA 与心肌 I/R 损伤密切相关。lncRNA 参

与了心肌 I/R 损伤的病理过程, 表现为调节相关基因表达来影响心肌细胞坏死、凋亡、自噬等。这表明, lncRNA 可作为心肌 I/R 损伤的标志, 也可作为心肌保护基因治疗的新靶标。lncRNA 是一组非常庞大的非编码 RNA 群, 从数量、功能调节、组织特异性上要比其他 ncRNA 和编码基因复杂得多, 使其研究进展缓慢。目前对 lncRNA 参与减轻心肌 I/R 损伤的机制只有部分了解, 需要更多的研究去揭示广泛而深入的机制, 为探索心肌梗死的干预提供更多的靶点和更直接的依据。

[参考文献]

- [1] REED G W, ROSSI J E, CANNON C P. Acute myocardial infarction [J]. Lancet, 2017, 389 (10065): 197-210.
- [2] NIU X W, PU S S, LING C, et al. lncRNA Oip5-as1 attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury by sponging miR-29a to activate the SIRT1/AMPK/PGC1 α pathway [J]. Cell Prolif, 2020, 53 (6): e12818.
- [3] YU P, LI Y G, FU W W, et al. Panax quinquefolius L. Saponins protect myocardial ischemia reperfusion no-reflow through inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 607813.
- [4] JOSEFS T, BOON R A. The long non-coding road to atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22 (10): 55.
- [5] CHANG C P, HAN P. Epigenetic and lncRNA regulation of cardiac pathophysiology [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863 (7 Pt B): 1767-1771.
- [6] LIU X F, LI D, ZHANG W M, et al. Long non-coding RNA gadd7 interacts with TDP-43 and regulates Cdk6 mRNA decay [J]. EMBO J, 2012, 31 (23): 4415-4427.
- [7] RAJAGOPAL T, TALLURI S, AKSHAYA R L, et al. HOTAIR lncRNA: a novel oncogenic propellant in human cancer [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 1-18.
- [8] YU S Y, DONG B, FANG Z F, et al. Knockdown of lncRNA AK139328 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulating miR-204-3p and inhibiting autophagy [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (10): 4886-4898.
- [9] CAI X Y, WANG S, HONG L, et al. Long noncoding RNA taurine-upregulated gene 1 knockdown protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation-induced injury through regulating miR-532-5p/Sox8 axis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76 (5): 556-563.
- [10] SU Q, LIU Y, LV X W, et al. lncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318 (2): H332-H344.

- [11] GUO G L, SUN L Q, SUN M H, et al. LncRNA SLC8A1-AS1 protects against myocardial damage through activation of cGMP-PKG signaling pathway by inhibiting SLC8A1 in mice models of myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9019-9032.
- [12] CHEN M F, GUAN Y, LI A, et al. LncRNA SOX2OT mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(11): 1197-1206.
- [13] CAI X Y, ZHANG P, WANG S, et al. LncRNA FGD5 antisense RNA 1 upregulates RORA to suppress hypoxic injury of human cardiomyocyte cells by inhibiting oxidative stress and apoptosis via miR-195 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4579-4588.
- [14] ZHANG M Q, CHENG K, CHEN H, et al. LncRNA AK020546 protects against cardiac ischemia-reperfusion injury by sponging miR-350-3p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 14219-14233.
- [15] XU J, YU D, BAI X L, et al. Long non-coding RNA growth arrest specific transcript 5 acting as a sponge of microRNA-188-5p to regulate SMAD family member 2 expression promotes myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6674-6686.
- [16] LI X L, ZHAO J X, GENG J, et al. Long non-coding RNA MEG3 knockdown attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by targeting p53 following myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8369-8380.
- [17] QIU Z B, CHEN W, LIU Y F, et al. LncRNA AC061961.2 overexpression inhibited endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in dilated cardiomyopathy rats and cardiomyocytes via activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(5): 494-503.
- [18] LI J, XIE J, WANG Y Z, et al. Overexpression of lncRNA DANCR inhibits apoptosis and enhances autophagy to protect cardiomyocytes from endoplasmic reticulum stress injury via sponging microRNA-6324[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2): 116.
- [19] LIU C Y, ZHANG Y H, LI R B, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardial transcription [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 29.
- [20] SU Q, LIU Y, LV X W, et al. Inhibition of lncRNA TUG1 upregulates miR-142-3p to ameliorate myocardial injury during ischemia and reperfusion via targeting HMGB1- and Rac1-induced autophagy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 12-25.
- [21] LI Z Q, ZHANG Y P, DING N, et al. Inhibition of lncRNA XIST improves myocardial I/R injury by targeting miR-133a through inhibition of autophagy and regulation of SOCS2[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 764-773.
- [22] MO Y P, WU H R, ZHENG X J, et al. LncRNA CHRFA aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via modulation of the miR-182-5p/ATG7 pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4): e22709.
- [23] CHEN Y Q, YANG X, XU W, et al. Knockdown of lncRNA TTTY15 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the miR-374a-5p/FOXO1 axis[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 273-285.
- [24] OUYANG M, LU J Y, DING Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 protects human AC16 cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and autophagy by regulating miR-186/Beclin-1 axis[J]. *Gene*, 2020, 754: 144775.
- [25] WANG K, LIU C Y, ZHOU L Y, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6779.
- [26] LUO H, WANG J, LIU D H, et al. The lncRNA H19/miR-675 axis regulates myocardial ischemic and reperfusion injury by targeting PPAR α [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 46-54.
- [27] NIU L, ZHAO Y Q, LIU S M, et al. Silencing of long non-coding RNA HRIM protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of NF- κ B signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5454-5462.
- [28] BAI Q J, LI Y, SONG K P, et al. Knockdown of XIST up-regulates 263294miR-340-5p to relieve myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibiting cyclin D1 [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(2): 1050-1060.
- [29] JIA P Y, WU N, JIA D L, et al. Downregulation of MALAT1 alleviates saturated fatty acid-induced myocardial inflammatory injury via the miR-26a/HMGB1/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 655-665.
- [30] RUI P F, WANG J H, XU J. Long non-coding NEAT1 weakens the protective role of sevoflurane on myocardial ischemia/reperfusion injury by mediating the microRNA-140/RhoA axis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(3): 933-944.
- [31] CHEN X X, JIANG Y J, ZENG T, et al. Overexpression of the long noncoding RNA NEAT1 protects against As2O3-induced injury of cardiomyocyte by inhibiting the miR-124/NF- κ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1378-1390.
- [32] LI X, DAI Y N, YAN S J, et al. Down-regulation of lncRNA KCNQ10T1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 1026-1033.

- [33] WANG Y, ZHANG Y. LncRNA CAIF suppresses LPS-induced inflammation and apoptosis of cardiomyocytes through regulating miR-16 demethylation[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1468-1478.
- [34] XIAO S H, WANG Y, CAO X C, et al. Long non-coding RNA LUCAT1 inhibits myocardial oxidative stress and apoptosis after myocardial infarction via targeting microRNA-181a-5p[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4546-4555.
- [35] WU T, WU D, WU Q H, et al. Knockdown of long non-coding RNA-ZFAS1 protects cardiomyocytes against acute myocardial infarction via anti-apoptosis by regulating miR-150/CRP[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3281-3289.
- [36] HUANG P, YANG D B, YU L Z, et al. Downregulation of lncRNA ZFAS1 protects H9c2 cardiomyocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis via the miR-590-3p/NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2300-2306.
- [37] GU Q Q, WANG B, ZHAO H Y, et al. LncRNA promoted inflammatory response in ischemic heart failure through regulation of miR-455-3p/TRAF6 axis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(7): 667-681.
- [38] LI L L, ZHANG M N, CHEN W Z, et al. LncRNA-HOTAIR inhibition aggravates oxidative stress-induced H9c2 cells injury through suppression of MMP2 by miR-125[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(10): 996-1006.
- [39] ZHANG D Y, WANG B J, MA M, et al. LncRNA HOTAIR protects myocardial infarction rat by sponging miR-519d-3p[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(3): 171-183.
- [40] CHEN J Y, LI X F, ZHAO F, et al. HOTAIR/miR-17-5p axis is involved in the propofol-mediated cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 621-632.
- [41] TAN J K, MA X F, WANG G N, et al. LncRNA MIAT knockdown alleviates oxygen-glucose deprivation-induced cardiomyocyte injury by regulating JAK2/STAT3 pathway via miR-181a-5p[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(6): 586-597.
- [42] SU Q, LV X W, XU Y L, et al. Exosomal LINC00174 derived from vascular endothelial cells attenuates myocardial I/R injury via p53-mediated autophagy and apoptosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1304-1322.
- [43] ZHAI T Y, CUI B H, ZHOU Y, et al. Exosomes released from CaSR-Stimulated PMNs reduce ischaemia/reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3010548.
- [44] SONG Y X, YANG L X, GUO R W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced human endothelial cells pyroptosis by affecting NLRP3 expression through competitively binding miR-22[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2): 359-366.
- [45] MAO Q, LIANG X L, ZHANG C L, et al. LncRNA KLF3-AS1 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorates pyroptosis of cardiomyocytes and myocardial infarction through miR-138-5p/Sirt1 axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 393.
- [46] HAN Y J, DONG B, CHEN M J, et al. LncRNA H19 suppresses pyroptosis of cardiomyocytes to attenuate myocardial infarction in a PBX3/CYP1B1-dependent manner[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(3): 1387-1400.
- [47] ZHOU Y, LI T, CHEN Z Q, et al. Overexpression of lncRNA TUG1 alleviates NLRP3 inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis through targeting the miR-186-5p/XIAP axis in coronary microembolization-induced myocardial damage[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637598.
- [48] GU J, SHI J Z, WANG Y X, et al. LncRNA FAF attenuates hypoxia/ischaemia-induced pyroptosis via the miR-185-5p/PAK2 axis in cardiomyocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(10): 2895-2907.
- [49] KANG H, YU H, ZENG L, et al. LncRNA Rian reduces cardiomyocyte pyroptosis and alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating by the miR-17-5p/CCND1 axis[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6): 976-989.
- [50] ZHANG J K, ZHANG Z, GUO Z A, et al. The BMSC-derived exosomal lncRNA Mir9-3hg suppresses cardiomyocyte ferroptosis in ischemia-reperfusion mice via the Pum2/PRDX6 axis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 515-527.
- [51] NI T J, HUANG X X, PAN S L, et al. Inhibition of the long non-coding RNA ZFAS1 attenuates ferroptosis by sponging miR-150-5p and activates CCND2 against diabetic cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 9995-10007.
- [52] 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 524-528.
- ZHOU G, WU H, LIU D, et al. Research progress of cell pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 524-528.
- [53] 韦天文, 杜冲, 孙嘉腾, 等. MNK2 通过激活 cAMP/PKA-CREB 通路促进小鼠心肌缺血再灌注损伤后修复功能及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(5): 386-394.
- WEI T W, DU C, SUN J T, et al. The function and mechanism research of mitogen-activated protein kinase-interacting kinase-2 in promoting cardiac repair after ischemia/reperfusion injury in mice by activating cAMP/PKA-CREB pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(5): 386-394.

(此文编辑 文玉珊)