

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.036>

· 综述 ·

ceRNA 调控网络在冠心病中的研究进展

马露^{1,2}, 杨雷¹, 李菀榆^{1,2}, 文江^{1,2}, 谭维^{1,2} 综述 邓常清^{1,2}, 张伟^{1,2} 审校

(1. 湖南中医药大学中西医结合学院, 长沙 410208; 2. 中西医结合心脑血管疾病防治湖南省重点实验室, 长沙 410208)

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)是威胁人类健康的严重疾病之一, 深入研究其病理机制对于其诊疗具有重要意义。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在CHD的发生、发展中发挥重要作用, 而竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)揭露了ncRNA在CHD中的关键作用。各种ncRNA、假基因、病毒转录物作为ceRNAs参与CHD的血管内皮损伤与修复、血管新生、脂质代谢、细胞外基质降解、炎症反应、细胞衰老、氧化应激损伤等病理过程。此外, 部分ncRNAs还具有诊断和治疗的作用。深入研究ceRNA调控机制在CHD中的关键作用, 对于CHD的病理机制研究、早期诊断、靶向药物研制具有重要的参考和借鉴价值。

[关键词] 冠心病; 竞争性内源RNA; 长链非编码RNA; 微小RNA; 环状RNA; 病毒转录物; 串扰

Progress of ceRNA regulatory network in coronary atherosclerotic heart disease

MA Lu^{1,2}, YANG Lei¹, LI Wanyu^{1,2}, WEN Jiang^{1,2}, TAN Wei^{1,2}, DENG Changqing^{1,2}, ZHANG Wei^{1,2}

(1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208; 2. Hunan Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Heart and Brain Diseases, Changsha 410208, China)

Abstract Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is one of fatal disease that threatens human health, and in-depth study of its pathological mechanism is important for its diagnosis and treatment. Non-coding RNA (ncRNA) plays an important role in the development of CHD, and competing endogenous RNA (ceRNA) exposes the key role of ncRNA in CHD. Various ncRNA, pseudogenes, and viral transcripts as ceRNAs are involved in the pathological processes of vascular endothelial injury and repair, vascular neogenesis, lipid metabolism, extracellular matrix degradation, inflammatory response, cellular senescence, and oxidative stress damage in CHD. In addition, some ncRNAs have diagnostic and therapeutic roles. In-depth study of the key role of ceRNA regulatory mechanisms in CHD has an important reference value for the study of pathological mechanisms, early diagnosis, and targeted drug development in CHD.

Keywords coronary heart disease; competing endogenous RNA; long non-coding RNA; microRNA; circular RNA; viral transcripts; crosstalk

收稿日期 (Date of reception): 2022-06-26

通信作者 (Corresponding author): 邓常清, Email: dchangq@sohu.com; 张伟, Email: zhangwei1979@hnu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (82174218, 82104650, 81774032)。This work was supported by the Projects of National Natural Science Foundation of China (82174218, 82104650, 81774032).

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)简称冠心病,是由于管腔狭窄、痉挛或阻塞,导致心肌缺血、缺氧甚至坏死而引发的心脏病,是当今世界导致人类死亡的主要原因之一^[1]。CHD的发病机制十分复杂,尽管近些年的研究已取得显著进展,但其发病率和病死率仍然居高不下,目前手术与药物的治疗旨在缓解症状、减缓疾病进展、提高生活质量,对于CHD的病理本质却干预较小。表观学说兴起后,人们发现人体中只有约2%的RNA参与蛋白质编码,而剩下98%RNA不直接参与编码蛋白质过程,我们称为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[2]。随着高通量测序技术的发展,众多的ncRNA被发现,以往被认为是垃圾分子的ncRNA的生物学功能也被逐一揭开,其在CHD的发生、发展、诊断和治疗方面的重要作用也已被逐渐挖掘^[3]。同时,单基因或单一通路已不能完全阐明疾病发生的机制,现在研究者把注意力转移到多基因调控网络上,2011年哈佛医学院Salmena等^[4]提出竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)调节网络。现就ceRNA在CHD中研究进展做一综述,以期对CHD的临床治疗和研究提供帮助。

1 ceRNA学说和组成其分子的生物学功能和特点

1.1 ceRNA学说

ceRNA并非新的RNA分子,而是一种新的基因调控方式。该假说认为ceRNA只要在其3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)上包含相同的微RNA(microRNA, miRNA)应答元件(miRNA response element, MRE),就能够竞争性结合miRNA,从而解除miRNA对靶RNA的抑制作用,介导生物体的相关表型。随着ceRNA学说研究深入,人们发现长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)、假基因转录物、病毒转录物等都可以作为ceRNA与miRNA结合,调控CHD的血管内皮损伤与修复、脂质代谢、血管新生、肌细胞凋亡等病理过程,与CHD的发生、发展产生关联^[5],其调控途径与机制见图1。

1.2 lncRNA

lncRNA是ncRNA中转录本长度超过200个

碱基序列、位于细胞核内的一类RNA分子,大部分lncRNA都有聚A尾(Poly A)结构,与mRNA结构相似^[6]。lncRNA不仅参与细胞增殖、凋亡等相关的生物过程,而且还参与细胞器的组成过程。lncRNA可以通过改变基因的表达方式在细胞分化、增殖、凋亡等过程中起重要调节作用^[7]。此外,lncRNA具有信号分子、分子诱导、导向分子及分子支架等生物学功能^[8]。lncRNA参与CHD疾病的不同发展阶段,如动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心绞痛、心肌梗死、冠状动脉慢性完全闭塞等,明确不同疾病阶段循环血lncRNA表达趋势和动态变化特征,还可以为CHD的早期诊断、靶向治疗提供依据。

1.3 circRNA

circRNA是1976年Sanger等^[9]首次在植物中发现一种类病毒,它是一种共价闭合的circRNA分子,3'端与5'端共价结合生成的circRNA。随后研究^[10]结果显示:在人类细胞的基因表达程序中普遍存在circRNA,与传统的线性RNA比较,更不易受RNA外切酶的干扰,表达更加稳定,不易被酶降解^[11],能够稳定地存在于多种组织和外周血中,具有高度疾病特异性。circRNA富含miRNA结合位点,在细胞中“海绵吸附”miRNA,从而可影响转录沉默、翻译和特异性的mRNA降解,在细胞中起到miRNA“海绵吸附”效应。此外,部分的circRNA具有翻译功能,生成多种生物功能的肽段,调控基因的转录,有些circRNA能结合RNA结合蛋白,参与RNA成熟、转运、定位和翻译功能。

1.4 假基因

最初因假基因含有一些有害的突变如终止密码子突变、缺失突变、插入突变或移码突变,这些突变阻碍假基因转化为蛋白质,因此假基因被认为是无功能的残留物被定义为非功能性基因组DNA序列^[12]。研究^[13]发现假基因大多通过其转录物对基因进行调控,通过产生一些内源性小干扰RNA、反义转录物阻断miRNA,对靶基因功能起调节作用。假基因还可通过改变其在ceRNA网络中对miRNA的结合活性,调节转录后靶基因的表达。此外,有些假基因还可以编码短肽和蛋白质发挥重要功能。

1.5 病毒转录本

病毒转录本对病毒感染宿主细胞至关重要。

病毒与宿主细胞之间存在的基因组信息相互作用是其发病机制中最为普遍接受的观点, 而miRNA是相互作用的关键组成部分。除了细胞内的miRNA参与宿主病毒的相互作用外, 编码自身

miRNA的病毒被证实会导致宿主细胞沉默进而导致疾病。病毒源性miRNA可以结合宿主细胞miRNA, 导致其可用性降低, 从而调控疾病的发展变化。

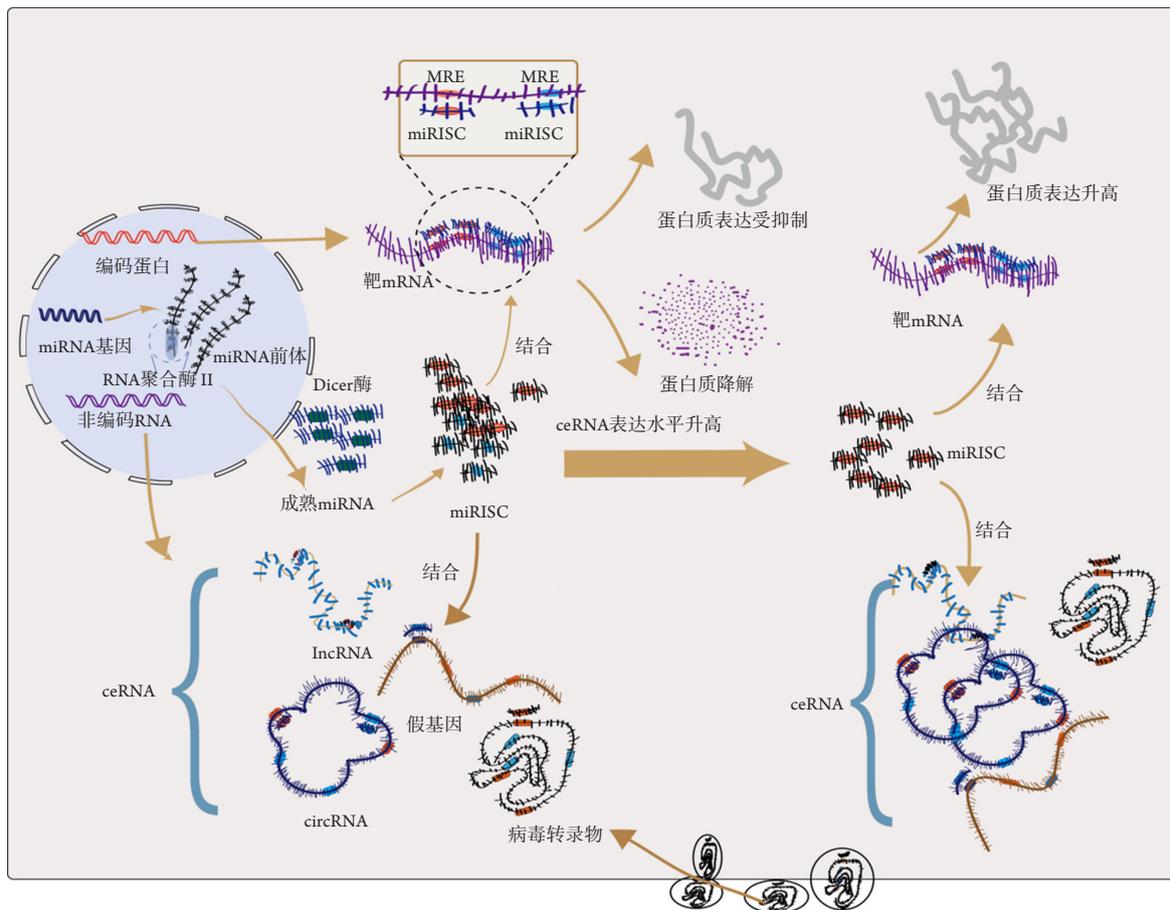


图1 ceRNA的构成与作用途径

Figure 1 Composition and action pathway of ceRNA

前体miRNA在细胞核内经处理后进入细胞质, 在细胞质中被核糖核酸内切酶(Dicer酶)剪切为成熟的miRNA, 成熟的miRNA与Argonaute蛋白结合形成miRNA诱导沉默复合物(miRNA-induced silencing complex, miRISC)。通常, miRISC与靶A的3'-UTR上的MRE结合后, 会导致靶mRNA的表达抑制或降解。具有相同MRE的不同类型RNA(lncRNA, circRNA)转录假基因以及病毒转录物作为ceRNA竞争结合miRNA, 从而阻碍miRNA结合靶mRNA, 解除靶mRNA编码蛋白抑制。在这个调控机制中, miRNA作为中介赋予了ncRNA, 假基因等转录物调控编码RNA的功能。通过此途径, 这些不同转录物在细胞中产生生物学功能。

The precursor miRNA is processed in the nucleus and enters the cytoplasm, where it is sheared by ribonuclease (Dicer enzyme) to mature miRNA. The mature miRNA binds to Argonaute protein to form miRNA-induced silencing complex (miRISC). Usually, miRISC binds to the MRE on the 3'-UTR of target A, which leads to the inhibition or degradation of the target mRNA expression. Transcriptional pseudogenes of different types of RNAs (lncRNA, circRNA) with the same MRE as well as viral transcripts compete as ceRNAs to bind miRNAs, thus preventing miRNAs from binding target mRNAs and relieving target mRNAs from encoding protein repression. In this regulatory mechanism, miRNA acts as an intermediary to confer the function of ncRNA, pseudogene, and other transcripts to regulate coding RNAs. Through this pathway, these different transcripts generate biological functions in the cell.

1.6 miRNA

miRNA是一种广泛存在于真核生物中,而且在哺乳动物体内miRNA调控多达50%以上蛋白质编码基因。miRNA主要通过完全或部分结合靶基因mRNA的3'-UTR的互补序列抑制mRNA的翻译或剪切而具有翻译抑制、影响mRNA稳定性的作用,在转录水平直接对靶基因进行调控。此外,多数miRNA都具有高度保守性、时序性和组织特异性,在生长发育、病毒防御、造血过程、器官成形、细胞增殖、凋亡以及脂肪代谢的过程中起重要作用。

2 ceRNA 调控网络在 CHD 发病中的作用

CHD的发病机制尚不明确,与吸烟、肥胖、血脂异常、遗传等因素有关,涉及血管内皮损伤、脂质斑块形成、炎症反应等病理过程。首先在危险因素刺激下,血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)损伤,其通透性、屏障作用、抗凝及促凝作用、调节血管张力等多种生理功能出现障碍。损伤的VEC能分泌多种黏附分子,诱导单核细胞向血管内膜迁移并分化为巨噬细胞。同时VEC损伤可引起血管壁屏障功能减弱,通透性增加,使脂质易于透过受损内皮进入管壁内膜并沉积。在氧化修饰的低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导下,巨噬细胞通过清道夫受体吞噬脂质转化为泡沫细胞,形成早期AS的脂质条纹。泡沫细胞继续分泌多种趋化因子[如膜辅因子蛋白-1(membrane cofactor protein-1, MCP-1)、白细胞介素(interleukin, IL)-8等]和炎症因子[如IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等],促进局部的炎症反应,进一步加重内皮损伤,加速了AS斑块形成。在一些生长因子刺激下,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)迁移到内膜并增殖,也能吞噬脂质,是泡沫细胞的另一重要来源。VSMC在能够分泌胶原、蛋白多糖和弹性蛋白等,改变损伤内皮的细胞外基质成分,构成斑块基质,发生由脂质条纹、纤维脂肪病变成纤维斑块的病理过程。另外,脱落的内皮的黏附性增强从而使血小板聚集。损伤的血管内皮能够释放多种血管活性物质,如内皮素-1、一氧化氮、前列环素等,血管收缩和舒张平衡遭到打破,进而使血小板黏附、聚集加重,产生附壁血栓而出现AS斑块。目前已发现多种ncRNA作为ceRNA参与调控血管内皮损伤、脂质代谢、细胞凋亡、血

管新生、炎症反应、血管钙化等CHD的病理生理过程,这些机制并不是独立存在,而是重叠交叉,所以应将CHD描述为一种综合征,而不是一种单一的疾病,而ceRNA网络失衡及分子之间的相互调控至关重要(图2)。

2.1 lncRNA 作为 ceRNA 与 miRNA 结合调控 CHD 的发生、发展

lncRNA在CHD发生、发展过程中发挥着重要作用。近些年研究显示:lncRNA可通过介导血管内皮损伤、细胞凋亡、VSMC增殖、血管新生、炎症反应、血管钙化、脂质沉积以及信号通路等过程影响CHD(表1)。人们还发现lncRNA可以作为CHD早期诊断、靶点治疗的理想生物分子,例如lncRNA H19^[23]、lncRNA CoroMarker^[24]、lncRNA CASC8^[25]等在CHD外周血表达水平升高,是诊断CHD重要标志物,而lncRNA 三磷酸腺苷结合盒转运体(adenosine triphosphate-binding cassette transporter, ABC)A1和lncRNA ABCG1可以促进胆固醇流出以抑制泡沫细胞的产生并减少AS的发展,有望成为CHD治疗的靶点^[26]。部分的lncRNA还可以作为CHD预后的关键指标,例如Sun等^[27]发现lncRNA-INK4基因座反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)在CHD患者外周血中低表达,其作为生物标志物具有良好的敏感度和特异度,与患者的预后密切相关,而lncRNA肺腺癌转移相关转录因子(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)可以增加CHD患者的再狭窄风险^[28]、严重程度和不良心血管事件发病率,表明它可能作为生物标志物在临床上用于CHD筛查和监测作用^[29]。总之,lncRNA在CHD的发病机制、诊断、治疗和预后中有着不同的作用,值得研究者重点关注。

2.2 circRNA 作为 ceRNA 与 miRNA 结合调控 CHD 的发生、发展

在CHD中,circRNA的调节机制多样、功能作用广泛(见表2),涉及VEC损伤与修复、自噬调节、细胞凋亡、血管新生等病理过程。例如Zhang等^[39]研究circRNA0031672可与miR-21-5p竞争性结合,阻止其靶向程序性细胞死亡4(programmed cell death protein 4, PDCD4) mRNA,介导心肌细胞凋亡,减少CHD缺血再灌注损伤;hsa_circ_0030042^[40]在CHD中显著下调,其过表达后,它作为内源性真核启动因子4A-III海绵,

可抑制 ox-LDL 诱导的人的 VEC 异常自噬, 保持冠脉斑块稳定性。此外, 人们还发现 circRNA 可以作为治疗靶点, 例如 CHD 患者的 circ hFR^[41] 表达上调, 而沉默 circ hFR 可显著提高 VEC 的存活率并减少其凋亡, 延缓 CHD 进展, 可作为 CHD 治疗的潜在靶点。目前, 研究 circRNA 在 CHD 中的“海绵”功能已经相当成熟, 尽管如此, 目前对 circRNA 和 CHD 的研究仍然存在局限性。

一方面, 如上所述, 几乎所有的研究都集中在 circRNA 在 CHD 中的“海绵”功能, 而其他机制如转录调控和与蛋白质的相互作用仍然不清楚。另一方面, 关于 circRNA 在 CHD 中的临床应用的研究仅限于诊断生物标志物和可能的治疗靶点, 许多新方向尚未探索。所以深入挖掘 circRNA 在 CHD 中的作用, 可能为我们理解和治疗 CHD 提供一个方向。

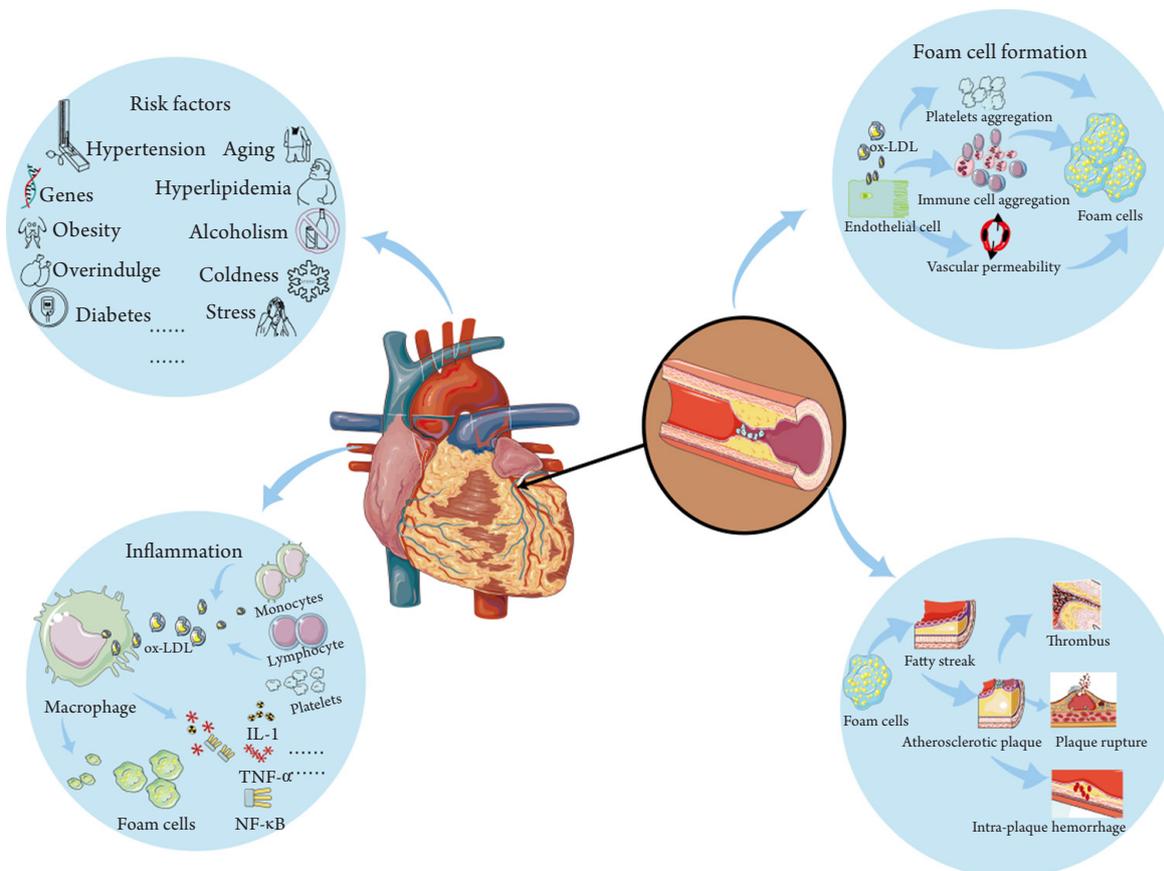


图2 CHD的病理机制

Figure 2 Pathological mechanism of CHD

诸多危险因素导致动脉血管内皮细胞损伤、LDL过高或停留过久渗入内膜产生 ox-LDL, 单核细胞、淋巴细胞、血小板局部过度聚集黏附, 促进单核细胞从内皮细胞之间移入内膜下分化为巨噬细胞, 释放 IL-1、TNF- α 等炎症因子和 NF- κ B 等核转录因子, 增加血管通透性, 产生炎症反应, 形成泡沫细胞, 导致脂纹产生, AS 斑块形成, 出现血栓、斑块破裂、斑块内出血等表现, 最终导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发 CHD。

A number of risk factors lead to endothelial cell damage, excessive LDL or prolonged LDL infiltration into the endothelium to produce ox-LDL, excessive local aggregation and adhesion of monocytes, lymphocytes, and platelets, promoting the migration of monocytes from the endothelium into the subendothelium to differentiate into macrophages, releasing inflammatory factors such as IL-1, TNF- α , and NF- κ B nuclear transcription. This leads to increased vascular permeability, inflammation, foam cell formation, lipid pattern, AS plaque formation, thrombosis, plaque rupture, intra-plaque hemorrhage, and other manifestations, and finally leads to myocardial ischemia, hypoxia or necrosis, resulting in CHD.

表1 lncRNA作为ceRNA结合miRNA形成的调节网络在CHD中的作用及机制总结

Table 1 Summary of the role and mechanism of lncRNA as a regulatory network formed by ceRNA-binding miRNA in CHD

lncRNA	ceRNA调节网络	CHD 表达量	调控方式	对CHD 的影响	文献
lncRNAENST0000609755.1	lncRNAENST0000609755.1/ miR-150/ELK1	↑	促进VEC凋亡	促进	Sun ^[14]
lncRNA CDKN2B-AS1	lncRNACDKN2B-AS1/miR- 126-5p/PTPN7 PI3K-AKT通路	↓	抑制VSMC增殖、炎症 反应, 促进VSMC凋亡	抑制	Li ^[15]
lncRNA RP3-402G11.27	lncRNARP3-402G11.27/miR- 143-5p/NDUFA10	↑	促进VEC损伤	促进	Zhu ^[16]
lncRNA AC005624.2	lncRNAAC005624.2/miR-665/ SLC46A1	↓	促进高密度脂蛋白分泌	改善	Bridges ^[17]
lncR-MIAT	lncR-MIAT/miR-24	↑	促心肌纤维化	促进	Zhang ^[18]
lncR-MIAT	lncR-MIAT/miR-150	↑	促进病理性血管生成, 心肌细胞凋亡	促进	Yang ^[19]
LNC_000479	LNC_000479/mmumiR-6966- 3p/Ppp2r5b	↓	促进脂质代谢	改善	Sun ^[20]
lncRNA H19	lncRNA H19/let-7a/cyclin D1	↑	促进病理性血管重塑	促进	Sun ^[21]
lncRNANEAT1	lncRNANEAT1/miR-148b-3p/ ICAM-1	↑	抑制人脐静脉内皮细胞 的增殖并增强其凋亡	促进	Zhu ^[22]

↑表示上调, ↓表示下调。

↑ indicates up-regulation, ↓ indicates down-regulation.

表2 circRNA作为ceRNA结合miRNA形成的调节网络在CHD中的作用及机制总结

Table 2 Summary of the role and mechanism of circRNA as a regulatory network formed by ceRNA-binding miRNA in CHD

circRNA	ceRNA调节网络	CHD 表达量	调控方式	对CHD 的影响	文献
circ ACTA2	circ ACTA2/miR-548f-5p/ α -SMA	↑	促进VSMC中的应力纤维形成、 细胞收缩和内膜增生	促进	吕婷婷 ^[30]
circ_0003204	circ_0003204/miR-370-3p/ TGF β R2/phosph-SMAD3	↑	抑制VEC增殖、迁移及毛细血管 的形成	促进	Zhang ^[31]
circNCX1	circNCX1/miR-133a-3p/CDIP1	↑	促进心肌细胞凋亡	促进	Li ^[32]
circDLGAP4	circDLGAP4/miR-143/HECTD1	↑	诱导VEC凋亡和内皮功能障碍	促进	Chen ^[33]
circHipk3	circHipk3/miR-133a/CTGF	↓	诱导的心肌细胞增殖和血管新生	改善	Liu ^[34]
circ_0008082	circ0008082/miR-145-5p/ YTHDF2	↑	促进心肌细胞的炎症损伤和凋亡	促进	佟玉静 ^[35]
circHipk3	circHipk3/miR-133a/CTGF	↓	激活VEC促进血管新生	改善	司晓云 ^[36]
circCDYL	circCDYL/miR-4793-5p/APP促进	↓	促进心肌细胞增殖	改善	Zhang ^[37]
circRIC3	circRIC3/miR-204-5p/DPP4	↑	促进血管钙化	促进	Wang ^[38]

↑表示上调, ↓表示下调。

↑ indicates up-regulation, ↓ indicates down-regulation.

2.3 假基因作为 ceRNA 与 miRNA 结合调控 CHD 发病过程

假基因不编码蛋白质, 以前都被认为是无功能的“垃圾”基因, 但最近的研究^[42]表明部分假基因以不同的方式在转录后发挥作用。其中, 通过 ceRNA 作用的机制是假基因发挥基因调控作用的一种重要方式, 且这种作用方式已在多种疾病中得到证明^[43]。目前, 在人类基因组中已发现约 14 000 个假基因。假基因与亲本基因有高度同源性, 且两者存在许多相同的结合位点, 因此假基因是理想的 ceRNA, 可以推断, CHD 中存在一定量的假基因发挥对 CHD 的调控作用, 目前对假基因在 CHD 中通过 ceRNA 的调控形式发挥作用的研究较少。eLncRNARPL7A P11 是核糖体蛋白 L7A (ribosomal protein L7A, RPL7A) 的假基因, 研究^[44]表明: 在低密度脂蛋白诱导的 VEC 系 (ECV304) 中, RPL7A 表达下调, 可以海绵化 hsa-miR-17-5p 和 hsa-miR-20b-5p 上调细胞蛋白质, 从而通过细胞蛋白质代谢调控 CHD 的发生、发展。人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的假基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten pseudogene 1, PTENP1) 可通过 ceRNA 机制靶向 miR-21 上调人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达, 抑制下游 PI3K/Akt 通路传导, 进而抑制 cyclinD1、cyclinE 的表达, 使细胞周期停滞, 最终调节人主动脉平滑肌细胞的凋亡、增殖功能^[45]。载脂蛋白 O 的假基因 (apolipoprotein O pseudogene 1, ApoOp1) 是染色体 5q33 关联区的致病基因, 可竞争载脂蛋白 O (apolipoprotein O, ApoO) 中的关键结合位点增加人低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的水平, ApoOp1 和 ApoO 调节网络表达调节了 LDL-C 和血管斑块的形成, 可作为调节 LDL-C 水平的新途径和预防 CHD 的新治疗靶点^[46]。以上研究证实了假基因作为 ceRNA 与 miRNA 结合调控 CHD 的过程, 更深层次的研究还需要研究者进一步的关注。

2.4 病毒 RNA 作为 ceRNA 与 miRNA 结合调控 CHD 发病过程

病毒转录物已经被证明可作为 ceRNA 在疾病发生中起至关重要的作用^[47]。病毒转录本对病毒感染宿主细胞至关重要, 其在癌症和肝炎中研究较多, 但在 CHD 中鲜有报道。人们普遍认为, 病毒基因与宿主细胞基因之间存在交叉配对, 这一功

能的实现主要通过病毒转录本与宿主 miRNA 竞争性结合, 影响其基因的表达, 病毒可以通过 ceRNA 效应控制宿主 miRNA 介导的基因调控网络^[48]。源于病毒的 SARS-CoV-2 转录本可能与 CHD、心力衰竭、代谢疾病等功能障碍有关^[49]。

2.5 ceRNA 串扰

ceRNA 串扰即多种分子物种之间的竞争结合到一个特定的分子靶点, 包括 DNA-蛋白质、RNA-蛋白质、RNA-RNA 和蛋白质-蛋白质串扰。ceRNA 串扰取决于位于每个转录物上的 MRE, 它们共同构成这些共调控相互作用的基础。随着研究的深入, 人们发现 ceRNA 串扰也在 CHD 的发展中发挥作用, 例如 miR-15b-5p^[50]、miR-330-5p^[51]、miR-155-5p^[52]、miR-22^[53] 等 miRNA 都可以与 lncRNA MALAT1 结合, 在 mTOR 信号通路激活、泡沫细胞形成、树突状细胞成熟、心肌细胞凋亡等病理过程中发挥作用。另外, 同一种 miRNA 也可以受不同的 lncRNA 调节, 例如 AC010082.1、AC011443.1 这 2 种 lncRNA 共同竞争调节 miR-17-5p、miR-20b-5 和 miR-27a-3p 介导 CHD 的发展。天冬氨酸 β 羧化酶调节心肌细胞对钙离子的反应, 与 CHD 相关, 磷酸二酯酶 3B 在血管生成的负调控中发挥作用, 两者的表达不仅受 hsa_circ_0028198、hsa_circ_0092317、XIST-miR-543 的调节, 还受到 hsa_circ_0092317、hsa_circ_0003546H19 和 XIST-miR-326 调节^[54]; 缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 的过度激活与 CHD 的氧化应激损伤和炎症反应密切相关, 而其可以与 miR-210、miR-383 结合, 促进 CHD 病理进程^[55]。以上研究说明 CHD 的 ceRNA 机制是复杂, 多维度调控, 存在互相串扰。

3 小结与展望

众所周知 CHD 发病率高, 发病日趋年轻化, 临床后果严重及诊疗方法相对缺乏, 所以明确其发病原因, 深层次挖掘其发病机制, 是目前急需解决的问题。ceRNA 一种复杂的网络调节机制, 通过多种机制影响基因的调控, 介导 CHD 的发生和发展。现有研究^[56]表明 lncRNA、circRNA、假基因、病毒 RNA 等多种转录物通过竞争共享的 miRNA 参与 CHD 的病理生理过程, 加深我们对各类转录物调控编码蛋白介导疾病的认知。此外, 在 ceRNA 网络中通过抑制关键的 miRNA 和 ceRNA 以缓解其靶 mRNA 的过度抑制, 恢复正常的细胞表型, 是一种有前景的治疗策略。例如人工 miRNA

抑制剂, 通过载体进入细胞后竞相以完全或部分互补的方式结合miRNA, 从而阻碍miRNA与自然靶mRNA的结合, 增强mRNA的稳定性并促进其翻译。目前, 人工miRNA抑制剂已广泛应用于miRNA功能缺失研究和miRNA高表达疾病的基因治疗。另一种基于ceRNA理论的新型人工miRNA抑制剂—人工miRNA海绵模拟物, 相比传统的人工miRNA抑制剂及基因敲除技术, 有着稳定性高、长效、作用广泛的优点。然而, 目前人工miRNA抑制剂和miRNA海绵模拟物在CHD的应用仍处于细胞或动物实验阶段, 能否达最终的临床获益仍需观察。

该综述着重介绍了不同类型的RNA分子作为ceRNA通过MRE与miRNA相结合构建复杂的ceRNA网络结构, 主要的构建方式是RNA-miRNA-RNA结构模式, 调控相应的靶基因或改变结构模式对CHD发生过程进行调控。影响ceRNA网络的因素复杂多样, 一旦失调很可能引起CHD的发生。目前, ceRNA网络机制的对CHD的调控包括细胞增殖迁移、细胞凋亡、血管新生、炎症反应、血管钙化等, 基于上述机制研究开发的靶向药物为未来治愈CHD提供了重要方向及希望。然而, 由于ceRNA网络构成复杂且相互重叠, 而目前对ceRNA的研究样本量小和深度不足, 故在将来的研究中需要加大样本量和进行更深入的分子水平研究, 但不可否认, 研究ceRNA网络及其关键靶点在CHD的作用对于CHD病理机制的掌握、早期诊断、靶向药物研制仍有重要的参考和借鉴价值。

参考文献

- 张泽波, 陶臻博, 何昕, 等. circRNA作为ceRNA调控冠心病的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(6): 766-772.
ZHANG Zebo, TAO Zhenbo, HE Xin, et al. Research progress of circRNA as ceRNA in the regulation of CAD[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2021, 33(6): 766-772.
- Panni S, Lovering RC, Porras P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2020, 1863(6): 194417.
- Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Cell, 2011, 147(2): 358-369.
- Salmela L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language[J]. Cell, 2011, 146(3): 353-358.
- 黄能干, 缪季峰, 李崇, 等. 竞争内源性RNA在骨肉瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(22): 1647-1654.
- HUANG Nenggan, MIAO Jifeng, LI Chong, et al. Research progress of competing endogenous RNA in osteosarcoma[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2021, 41(22): 1647-1654.
- Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(1): 47-62.
- Abbasifard M, Kamiab Z, Bagheri-Hosseinabadi Z, et al. The role and function of long non-coding RNAs in osteoarthritis[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 114: 104407.
- Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration[J]. Methods, 2016, 99: 69-80.
- Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976, 73(11): 3852-3856.
- Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(11): 675-691.
- Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs[J/OL]. EMBO J, 2019, 38(16): e100836 (2022-10-15) [2019-07-25]. <http://doi.org/10.15252/embj.2018100836>.
- Jacq C, Miller JR, Brownlee GG. A pseudogene structure in 5S DNA of *Xenopus laevis*[J]. Cell, 1977, 12(1): 109-120.
- 邱雪, 郑静. 假基因在心血管疾病中的进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(4): 369-372.
QIU Xue, ZHENG Jing. Role of pseudogenes in cardiovascular diseases[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2020, 41(4): 369-372.
- Sun Y, Lin J, Huang S, et al. Preliminary verification of lncRNA ENST00000609755.1 potential ceRNA regulatory network in coronary heart disease[J]. Int J Cardiol, 2021, 328: 165-175.
- Li J, Chen J, Zhang F, et al. LncRNA CDKN2B-AS1 hinders the proliferation and facilitates apoptosis of ox-LDL-induced vascular smooth muscle cells via the ceRNA network of CDKN2B-AS1/miR-126-5p/PTPN7[J]. Int J Cardiol, 2021, 340: 79-87.
- Zhu L, Zhao S, Zhao W. Potential regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA in coronary artery disease (CAD)[J]. Int Heart J, 2021, 62(6): 1369-1378.
- Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J/OL]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045 (2022-10-15). <http://doi.org/10.1083/jcb.202009045>.
- Zhang Y, Du W, Yang B. Long non-coding RNAs as new regulators of cardiac electrophysiology and arrhythmias: molecular mechanisms, therapeutic implications and challenges[J]. Pharmacol Ther, 2019, 203: 107389.

19. Yang C, Zhang Y, Yang B. MIAT, a potent CVD-promoting lncRNA[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79(1): 43.
20. Sun H, Wang J, Que J, et al. RNA sequencing revealing the role of AMP-activated protein kinase signaling in mice myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Gene*, 2019, 703: 91-101.
21. Sun W, Lv J, Duan L, et al. Long noncoding RNA H19 promotes vascular remodeling by sponging let-7a to upregulate the expression of cyclin D1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 1038-1042.
22. Zhu Q, Zhao C, Wang Y, et al. LncRNA NEAT1 promote inflammatory responses in coronary slow flow through regulating miR-148b-3p/ICAM-1 axis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2445-2463.
23. 高珩, 李媛媛, 郭锋伟, 等. 冠心病患者血清长链非编码RNA H19和微小RNA-22表达水平及其临床意义研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(3): 33-37.
GAO Heng, LI Yuanyuan, GUO Fengwei, et al. Serum expression level and clinical significance of lncRNA H19 and miR-22 in patients with coronary heart disease[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2022, 30(3): 33-37.
24. 杨毅, 张莉晶, 孙龙飞, 等. lncRNA CoroMarker在冠心病患者中的表达差异及意义[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(1): 93-97.
YANG Yi, ZHANG Lijing, SUN Longfei, et al. Expression difference and significance of lncRNA CoroMarker in patients with coronary heart disease[J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51(1): 93-97.
25. Lu Y, Yuan W, Wang L, et al. Contribution of lncRNA CASC8, CASC11, and PVT1 genetic variants to the susceptibility of coronary heart disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(6): 756-766.
26. Zhang S, Li L, Wang J, et al. Recent advances in the regulation of ABCA1 and ABCG1 by lncRNAs[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516: 100-110.
27. Sun J, Qiu S. Expression of lncRNA-ANRIL before and after treatment and its predictive value for short-term survival in patients with coronary heart disease[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5431985.
28. Zhu Y, Zhu Y, Liu Y, et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 correlates with microRNA-125b/microRNA-146a/microRNA-203 and predicts 2-year restenosis risk in coronary heart disease patients[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(4): 257-271.
29. Lv F, Liu L, Feng Q, et al. Long non-coding RNA MALAT1 and its target microRNA-125b associate with disease risk, severity, and major adverse cardiovascular event of coronary heart disease[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(4): e23593 (2022-10-15) [2021-03-04]. <http://doi.org/10.1002/jcla.23593>.
30. 吕婷婷, 于浩滢, 任淑月, 等. circRNA作为ceRNA调控miRNA在肺动脉高压中的作用与机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(9): 1193-1199.
LÜ Tingting, YU Haoying, REN Shuyue, et al. Role and mechanism of circRNA as ceRNA in regulating miRNA in pulmonary artery hypertension[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(9): 1193-1199.
31. Zhang S, Song G, Yuan J, et al. Circular RNA circ_0003204 inhibits proliferation, migration and tube formation of endothelial cell in atherosclerosis via miR-370-3p/TGFβ2/phosph-SMAD3 axis[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 11.
32. Li M, Ding W, Tariq MA, et al. A circular transcript of *ncx1* gene mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-133a-3p[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21): 5855-5869.
33. Chen L, Luo W, Zhang W, et al. circDLPAG4/HECTD1 mediates ischaemia/reperfusion injury in endothelial cells via ER stress[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(2): 240-253.
34. Liu C, Yao MD, Li CP, et al. Silencing of circular RNA-ZNF609 ameliorates vascular endothelial dysfunction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(11): 2863-2877.
35. 佟玉静. Circ_0008082通过竞争性结合miR-145-5p靶向YTHDF2调节脓毒性休克大鼠心功能障碍的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
TONG Yujing. The mechanism of Circ_0008082 targeting YTHDF₂ by competitively binding of miR-145-5p to regulate cardiac dysfunction of rats with septic shock[D]. Shenyang: China Medical University, 2021.
36. 司晓云. CircRNA Hipk3通过蛋白乙酰化及内源性竞争机制促进梗死后心肌细胞增殖及血管新生[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
SI Xiaoyun. CircRNA Hipk3 induces myocardial regeneration and angiogenesis after myocardial infarction by protein acetylation and ceRNA[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
37. Zhang M, Wang Z, Cheng Q, et al. Circular RNA (circRNA) CDYL induces myocardial regeneration by ceRNA after myocardial infarction[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923188 (2022-10-15) [2020-06-11]. <http://doi.org/10.12659/MSM.923188>.
38. Wang Y, Han D, Zhou T, et al. Melatonin ameliorates aortic valve calcification via the regulation of circular RNA CircRIC3/miR-204-5p/DPP4 signaling in valvular interstitial cells[J/OL]. *J Pineal Res*, 2020, 69(2): e12666 (2022-10-15) [2020-05-23]. <http://doi.org/10.1111/jpi.12666>.
39. Zhang J, Luo CJ, Xiong XQ, et al. MiR-21-5p-expressing bone marrow mesenchymal stem cells alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the circRNA_0031672/miR-21-5p/programmed cell death protein 4 pathway[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(12): 1029-1043.
40. Yu F, Zhang Y, Wang Z, et al. Hsa_circ_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting

- eIF4A3[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5404-5417.
41. Li Y, Wang B. Circular RNA circCHFR downregulation protects against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial injury via regulation of microRNA-15b-5p/growth arrest and DNA damage inducible gamma[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4481-4492.
42. Lou W, Ding B, Zhong G, et al. Dysregulation of pseudogene/lncRNA-hsa-miR-363-3p-SPOCK2 pathway fuels stage progression of ovarian cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11416-11439.
43. Groen JN, Capraro D, Morris KV. The emerging role of pseudogene expressed non-coding RNAs in cellular functions[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 350-355.
44. Cheetham SW, Faulkner GJ, Dinger ME. Overcoming challenges and dogmas to understand the functions of pseudogenes[J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(3): 191-201.
45. 赖艳娟. 假基因PTENP1作为竞争性内源性RNA参与人平滑肌细胞功能的调控[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- LAI Yanxian. The pseudogene PTENP1 regulates smooth muscle as a competitive endogenous RNA function[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
46. Montasser ME, O'Hare EA, Wang X, et al. An APOO pseudogene on chromosome 5q is associated with low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *Circulation*, 2018, 138(13): 1343-1355.
47. Lin W, Liu H, Tang Y, et al. The development and controversy of competitive endogenous RNA hypothesis in non-coding genes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 109-123.
48. Ghosal S, Das S, Sen R, et al. HumanViCe: host ceRNA network in virus infected cells in human[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 249.
49. Arancio W. ceRNA analysis of SARS-CoV-2[J]. *Arch Virol*, 2021, 166(1): 271-274.
50. Zhu Y, Yang T, Duan J, et al. MALAT1/miR-15b-5p/MAPK1 mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(4): 1089-1109.
51. Shi Z, Zheng Z, Lin X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates the progression of atherosclerosis by miR-330-5p/NF- κ B signal pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2): 235-246.
52. Chen L, Hu L, Zhu X, et al. MALAT1 overexpression attenuates AS by inhibiting ox-LDL-stimulated dendritic cell maturation via miR-155-5p/NFIA axis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(19): 2472-2485.
53. Wang C, Liu G, Yang H, et al. MALAT1-mediated recruitment of the histone methyltransferase EZH2 to the microRNA-22 promoter leads to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 766: 142191.
54. Wang L, Zheng Z, Feng X, et al. circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA network in oxidized, low-density, lipoprotein-induced foam cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(12): 1499-1511.
55. Karshovska E, Wei Y, Subramanian P, et al. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 583-596.
56. Mao J, Zhou Y, Lu L, et al. Identifying a serum exosomal-associated lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA network in coronary heart disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2021, 2021: 6682183.

本文引用: 马露, 杨雷, 李苑榆, 文江, 谭维, 邓常清, 张伟. ceRNA调控网络在冠心病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(12): 3107-3116. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.036

Cite this article as: MA Lu, YANG Lei, LI Wanyu, WEN Jiang, TAN Wei, DENG Changqing, ZHANG Wei. Progress of ceRNA regulatory network in coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(12): 3107-3116. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.036