

长链非编码 RNA 在血管生成中的研究进展

孙敬辉, 王承龙, 陈可冀

(中国中医科学院西苑医院国家中医心血管病临床医学中心, 北京市 100091)

[关键词] 长链非编码 RNA; 血管生成; 内皮细胞

[摘要] 生理性的血管生成对于组织修复、机体平衡具有重要的作用,但异常的血管生成可诱发多种疾病,如癌症、缺血性心脏病、中风等。调节血管的生成对于诸多疾病的治疗具有重要意义,抗血管生成疗法已在某些疾病中显示了治疗意义,但促血管生成疗法仍然是一个难题。近年来,大量研究显示长链非编码 RNA(lncRNA)在血管生成中扮演着重要的角色,通过调节异常的 lncRNA,可以抑制或促进血管生成,这为治疗异常血管生成的相关疾病开辟了新的领域。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of long noncoding RNA in angiogenesis

SUN Jinghui, WANG Chenglong, CHEN Keji

(National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] long noncoding RNA; angiogenesis; endothelial cell

[ABSTRACT] Physiological angiogenesis plays an important role in tissue repair and body balance, but abnormal angiogenesis can induce a variety of diseases, such as cancer, ischemic heart disease and stroke. Regulation of angiogenesis is of great significance for the treatment of many diseases. Anti-angiogenic therapy has shown therapeutic significance in certain diseases, but pro-angiogenic therapy remains a difficult problem. In recent years, a large number of studies have shown that long noncoding RNA (lncRNA) plays an important role in angiogenesis. By regulating abnormal lncRNA, angiogenesis can be inhibited or promoted, which opens up a new field for the treatment of diseases related to abnormal angiogenesis.

血管生成主要是由组织缺血缺氧诱发原有血管系统中生长出新血管的过程,主要包括血管内皮细胞(endothelial cell, EC)的增殖、迁移和分化。良好的血管网络对于向身体输送营养和氧气至关重要,而异常的血管生成可诱发许多疾病,如血管生成不足可导致中风、心肌梗死、溃疡性疾病和神经退行性变,而血管生成亢进或重构可引发癌症、炎症性疾病、肺动脉高压和致盲性眼病^[1]。目前,抗血管生成治疗已在湿性年龄相关性黄斑变性^[2]、某些癌症^[3]上取得了一定的疗效,但促血管生成疗法在缺血组织再血管化的治疗上仍然是一个难题。

最初,长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)被认为是一种转录噪声,没有生物学功能,

然而随着技术的进步,越来越多的证据表明, lncRNA 几乎参与了基因表达调控的所有方面,包括表观遗传学、转录和转录后,并参与了许多生理和病理条件下的生物学过程,如细胞生长、迁移、分化、重编程以及应激反应等^[4-6]。lncRNA 在生物过程中的分子机制十分复杂。它们能直接与特定的 DNA、RNA 和蛋白质分子结合,影响转录、剪接或翻译,也能在细胞质或细胞核内招募 RNA 和蛋白质,形成功能复合体^[7]。近年来大量的研究发现, lncRNA 在血管生成的过程中发挥着重要的调节作用,可能成为研究血管生成的新领域。因此,总结分析 lncRNA 在 EC 中的作用,将为异常血管生成相关疾病提供新的治疗靶点。

[收稿日期] 2019-06-25

[修回日期] 2019-09-16

[基金项目] 国家自然科学基金(81874410)

[作者简介] 孙敬辉,博士研究生,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail 为 1336397860@qq.com。通信作者王承龙,博士,主任医师,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail 为 wcl796@163.com。

1 促进血管生成作用的 lncRNA

1.1 lncRNA LINC00323-003 和 lncRNA MIR503HG

缺氧是一种强烈的血管生成刺激因素,研究发现,缺氧能显著改变 EC 中 lncRNA 的表达,其中 lncRNA LINC00323-003 和 lncRNA MIR503HG 对缺氧高度敏感,在 EC 的血管生成方面至关重要。沉默 lncRNA LINC00323-003 可抑制生长因子信号,降低促血管生成的转录因子 GATA 结合蛋白 2 (GATA binding protein 2, GATA2)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和沉默信息调节因子 2 相关酶类 I 的表达,而增加血管生成抑制剂血小板反应蛋白的水平,导致 EC 的增殖、迁移能力减弱,血管生成能力明显下降。lncRNA MIR503HG 沉默后 EC 的增殖和迁移功能减弱,同时伴有细胞周期抑制剂 p21 的强烈上调和血管生成关键转录因子 GATA2 表达的降低^[8]。此外, lncRNA MIR503HG 还可抑制上游相邻基因 miR-424 的表达^[8],而 miR-424 过表达在人 EC 中具有抗血管生成的作用^[9]。

1.2 lncRNA ROR

lncRNA 重编程调节因子 (regulator of reprogramming, ROR) 位于染色体的 18q21.31 位点,在诱导的多能干细胞中被首次发现。研究发现,敲除 lncRNA ROR 能够抑制人微血管内皮细胞 1 (human microvascular endothelial cell 1, HMEC-1) 的存活、迁移和血管生成,促进细胞凋亡。miR-26 过表达能够增强 lncRNA ROR 沉默后对 HMEC-1 生长、迁移和血管生成的抑制作用,而敲除 miR-26 则能抑制 lncRNA ROR 沉默的效果。此外,下调 lncRNA ROR 能够抑制两面神激酶 1/信号传导及转录激活因子 3 (JAK1/STAT3) 信号通路,而敲除 miR-26 同样能够抑制这一过程^[10]。JAK1/STAT3 信号通路是抑制某些肿瘤细胞和静脉内皮细胞血管生成的重要靶点^[11-12]。因此, lncRNA ROR 对 HMEC-1 细胞的调节作用可能是通过上调 miR-26 的表达,从而抑制 JAK1/STAT3 通路实现的。

1.3 lncRNA 00152

在促炎性因子氧化低密度脂蛋白干预的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中, lncRNA 00152 以时间和剂量依赖的方式降低。lncRNA 00152 能够直接抑制氧化低密度脂蛋白诱导的 HUVEC 凋亡,促进其迁移。通过机制研究发现, lncRNA 00152 是 miR-4767 的一种竞争性内源 RNA。它通过竞争性结合 miR-4767,促进

Bcl2 样 12 (Bcl-2-like 12, Bcl2L12) 基因和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 蛋白的表达。沉默 miR-4767 可以抑制 lncRNA 00152 敲除引起的 Bcl2L12 和 EGFR 表达下降,减少 HUVEC 细胞凋亡和迁移的变化^[13]。Bcl2L12 是一种抗凋亡基因, miR-4767 通过靶向抑制 Bcl2L12, 促进 HUVEC 凋亡^[14]; EGFR 通过激活磷脂酰肌醇 3 羟激酶 (PI3K)/Akt 等多种激酶通路,在细胞存活和迁移中发挥正向调节作用。miR-4767 可通过靶向 EGFR, 抑制 HUVEC 的迁移^[13]。因此, lncRNA 00152 通过 miR-4767 相关通路参与 EC 的血管生成。

1.4 lncRNA PVT1

lncRNA 浆细胞瘤变易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 可通过抑制 miR-186 表达水平,影响胶质瘤微血管 EC 的血管生成^[15],说明 lncRNA PVT1 参与血管的生成。在 HUVEC 中 lncRNA PVT1 可促进细胞的增殖、迁移和小管形成, miR-26b 则产生相反的结果。研究发现, miR-26b 是 lncRNA PVT1 的直接靶点,二者呈负相关, lncRNA PVT1 能够结合并降解 miR-26b,促进结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和血管生成素 2 的表达^[16]。其中, CTGF 是一种促血管生成因子,在血管发育、创面愈合和血管疾病过程中能够促进血管的生长^[17]。因此, lncRNA PVT1 通过调节 miR-26b 和 miR-186 参与血管生成。

1.5 lncRNA WTAPP1

研究发现, lncRNA Wilms 肿瘤相关蛋白伪基因 1 (Wilms tumor 1 associated protein pseudogene 1, WTAPP1) 能够正向调节内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 的迁移、侵袭和血管生成。通过机制研究发现, lncRNA WTAPP1 是 miR-3120-5P 的竞争性内源 RNA,而基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 是 miR-3120-5P 的下游靶点。lncRNA WTAPP1 能够通过竞争性结合 miR-3120-5P,减轻其对 MMP-1 的抑制作用,从而促进 MMP-1 表达^[18]。MMP-1 是血管生成的必要蛋白酶^[19],能够在体内外诱导 HUVEC 的生长和血管新生^[20]。此外, lncRNA WTAPP1 沉默和过表达可调节自噬基因相关蛋白 5/微管相关蛋白质 1 轻链 3B 和 P62 蛋白的表达,说明 lncRNA WTAPP1 也能通过调节自噬通路参与 EPC 的迁移和血管生成^[18]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路也参与了 lncRNA WTAPP1 介导的 EPC 效应^[18]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路参

与调控细胞迁移和血管生成功能^[21],且可以促进 MMP-1 介导的细胞增殖和迁移^[22],并负向调节自噬^[23]。说明 lncRNA WTAPP1 可能通过多种机制调控 EPC 的血管生成过程。

1.6 lncRNA ATB

肿瘤生长因子 β 激活的 lncRNA (lncRNA activated by tumor growth factor- β , lncRNA ATB) 过表达可增强 HMEC-1 迁移和血管生成能力,同时上调 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 的水平^[24]。通过机制研究发现,miR-195 是 lncRNA ATB 的直接靶点,miR-195 过表达可逆转 lncRNA ATB 对 HMEC-1 的影响。进一步研究发现,lncRNA ATB 过表达可激活促血管生成的 PI3K/Akt 通路和细胞外信号相关激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK/ERK) 通路,而过表达 miR-195 可抑制这种效果^[24]。因此,lncRNA ATB 可通过 miR-195 相关信号通路促进血管生成。

1.7 lncRNA H19

lncRNA H19 能够调节 EC 的表型,促进血管生成^[25];敲除 lncRNA H19 可抑制 HUVEC 的细胞周期,减弱其形成毛细血管样结构的能力^[26]。此外,间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 可分化为 EC 和血管平滑肌细胞等成血管细胞^[27],而有证据表明,lncRNA H19 能够促进 MSC 的增殖,减少凋亡,增强 MSC 的血管生成潜能。通过机制研究发现,miR-199a-5p 是 lncRNA H19 的靶点,lncRNA H19 可以竞争性抑制 miR-199a-5p,从而上调 VEGF 的表达^[28]。大量研究表明,VEGF 是 MSC 存活和血管生成的重要调节因子,VEGF 的上调可促进 MSC 的存活并增强其血管生成潜能^[29-30]。因此,lncRNA H19 是一个促血管生成因子。

1.8 lncRNA MALAT1

lncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在体内和体外缺氧损伤后的血管生成过程中表达明显上调,敲除 lncRNA MALAT1 基因则显著降低 EC 的增殖和迁移。机制研究发现,沉默 lncRNA MALAT1 降低了 15 脂氧合酶 1 (15-lipoxygenase 1, 15-LOX1)、VEGF 以及 STAT3 磷酸化的表达水平。进一步研究发现,15-LOX1 是 STAT3 的上游因子,可以调控其磷酸化水平^[31]。此外,有证据表明,VEGF 诱导缺血后血管生成的过程受 STAT3 的调控,沉默 STAT3 几乎完全抑制 VEGF 诱导的 EC 迁移和成管^[32]。15-LOX1 的抑制剂能够抑制 STAT3 磷酸化和 VEGF 的上调^[31]。另一项实验发现,lncRNA MALAT1 和血管内皮生长因子受体 2 (vascular

endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 在下肢缺血小鼠的腓肠肌中均明显升高,敲除下肢缺血小鼠的 lncRNA MALAT1 基因后,局部血流量和血管密度降低,VEGFR2 表达减少。体外实验发现,沉默 lncRNA MALAT1 显著减少骨骼肌微血管内皮细胞小管的形成、迁移和增殖。机制研究发现,lncRNA MALAT1 可直接结合并上调 VEGFR2 的表达,促进血管生成^[33]。因此,lncRNA MALAT1 可通过 15-LOX1/STAT3 信号通路增加 VEGF 的水平和直接上调 VEGFR2 的表达,促进血管的生成。

1.9 lncRNA NONHSAT004848

1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是一种强大的脂质信号,能够刺激 EC 的增殖和迁移,维持其屏障的完整性^[34-35]。S1P 受体 1 (S1P receptor 1, S1PR1) 是 EC 中 S1P 的主要受体,其丰度决定了 S1P 信号功能的强弱。反义 S1PR1 的长基因间非编码 RNA (long intergenic noncoding RNA antisense to S1PR1, LISPR1) 即 lncRNA NONHSAT004848 与 S1PR1 基因的位置密切相邻,共享部分启动子区域。敲除 LISPR1 不仅降低了 S1PR1 的表达,而且减弱了 S1P 诱导的 EC 迁移和球形生长。机制研究发现, LISPR1 是一个表达启动子的相关反义 lncRNA,它通过阻断 S1PR1 与转录抑制因子 ZNF354C 的结合,使 RNA 聚合酶 II 绑定 S1PR1 的 5'UTR 端,从而增加 S1PR1 转录,进而增强 S1P 的生物功能,促进血管生成^[36]。

1.10 lncRNA TCONS_00024652

斑块炎性细胞分泌的趋化因子和炎症因子能够直接或间接促进血管生成,这个过程被称为炎症性血管生成。高浓度的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 可激活肿瘤坏死因子受体 1,诱导炎症反应,刺激 EC 凋亡;然而低浓度的 TNF- α 则可促进 EC 增殖、迁移和微血管生成^[37]。研究表明,低浓度的 TNF- α 可以促进 HUVEC 中 lncRNA TCONS_00024652 的表达增加,高表达的 lncRNA TCONS_00024652 可促进 EC 的增殖和血管生成,而敲除 lncRNA TCONS_00024652 则产生相反的结果。通过机制研究发现,lncRNA TCONS_00024652 可与 miR-21 结合,并下调 miR-21 的表达。miR-21 抑制剂能够逆转敲除 lncRNA TCONS_00024652 后对 HUVEC 的抑制作用^[38]。既往研究表明,miR-21 具有抗增殖^[39]和抗血管生成的特性^[40]。因此,低浓度 TNF- α 可能通过 lncRNA TCONS_00024652/miR-21 途径促进 HUVEC 的血管生成。

1.11 lncRNA HULC

高上调性肝癌基因 (highly upregulated liver cancer, HULC) 是一种多功能 lncRNA, 在多种癌症中具有促血管生成功能^[41]。沉默 lncRNA HULC 可抑制 HMEC-1 的迁移和毛细血管的形成, 诱导其凋亡, 降低 VEGF、VEGFR2、CD144 水平。敲除 miR-124 可抑制 lncRNA HULC 沉默对 HMEC-1 产生的影响。同样, 过表达骨髓细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL1) 能够抑制 miR-124 对 HMEC-1 的影响。机制研究发现, lncRNA HULC 直接抑制 miR-124 的表达, 进而阻止 MCL1 降解, MCL1 过表达可激活 PI3K/Akt 和 JAK/STAT 促血管信号通路^[42]。因此, lncRNA HULC 可通过调节 miR-124/MCL1 通路促进血管生成。

1.12 lncRNA UCA1

lncRNA 尿路上皮癌相关 1 (urothelial carcinoma associated 1, UCA1) 首次在膀胱癌中被发现。研究表明, lncRNA UCA1 不仅能够调节癌细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡, 而且沉默 lncRNA UCA1 能够抑制 HMEC-1 细胞的增殖、迁移和成管能力, 诱导凋亡^[43-44]。机制研究发现, 沉默的 lncRNA UCA1 可上调 miR-195, 使 MEK/ERK 和 mTOR 信号通路失活, 进而降低周期蛋白 D1 的表达, 而下调周期蛋白 D1 能够抑制 HMEC-1 细胞的生长和成管^[44]。此外, 过表达 miR-195 可抑制 EPC 的增殖、迁移和血管生成^[45], 降低 VEGF 的表达^[46]。因此, lncRNA UCA1 可通过抑制 miR-195 相关信号通路, 促进血管新生。

2 抑制血管生成作用的 lncRNA

2.1 lncRNA AZIN2-sv

lncRNA AZIN2 剪切变异体 (AZIN2 splice variant, AZIN2-sv) 是一种在心脏 EC 中丰富表达的 lncRNA, 在体外敲除 lncRNA AZIN2-sv 能够减少 EC 的凋亡, 促进细胞的生长和毛细血管网的形成。在体内, lncRNA AZIN2-sv 缺失则可诱导心肌梗死后血管生成, 改善心功能。机制研究发现, lncRNA AZIN2-sv 通过激活蛋白酶体 26S 亚基 ATP 酶 5 (PSMC5) 介导泛素依赖的踝蛋白 1 (Tln1) 降解, 降低整合素 $\beta 1$ 蛋白水平^[47]。其中, Tln1 对血管生成所需的细胞扩张和平坦化具有重要作用, 能够与整合素 $\beta 1$ 尾部结合调节整合素的活性^[48]。此外, lncRNA AZIN2-sv 可以与 miR-214 结合, 抑制磷酸酶和紧张素同系物/苏氨酸激酶 (PTEN/Akt) 通路, 阻

碍血管生成^[13]。PTEN/Akt 信号通路在血管生成中发挥重要作用^[49-50]。通过 DNA 下拉和染色质免疫沉淀检测发现, BTB-CNC 同源体 1 (BTB and CNC homology 1, Bach1) 是 lncRNA AZIN2-sv 的上游, 能够与 lncRNA AZIN2-sv 启动子结合, 增加其表达。Bach1 是血管生成的负调控因子, 可诱导 EC 凋亡和抑制血管的形成^[51]。所以, lncRNA AZIN2-sv 被 Bach1 激活后通过促进 PSMC5 介导泛素依赖的 Tln1 降解和阻断 miR-214/PTEN/Akt 通路, 参与血管生成。

2.2 lncRNA MEG3

lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 是一种广泛表达于多种正常组织中的 lncRNA, 尤其在 HUVEC 中高度富集^[52]。研究发现, lncRNA MEG3 过表达显著抑制了血管 EC 的增殖和体外血管生成, 而下调 lncRNA MEG3 则产生相反的结果。这主要是由于 lncRNA MEG3 直接抑制 miR-9 的表达所导致的^[53]。miR-9 可通过腺苷酸活化蛋白激酶和 JAK/STAT 两种信号通路正向调控血管生成^[54-55]。在乳腺癌中, lncRNA MEG3 上调可明显抑制血管生成相关因子的表达, 这是因为 lncRNA MEG3 的过表达可导致 Akt 信号通路的下调, 而 Akt 信号通路在乳腺癌细胞生长、侵袭和肿瘤血管生成中发挥着关键作用^[56]。然而, 有实验发现 lncRNA MEG3 能够正向调节血管新生。在 HUVEC 中, 沉默 lncRNA MEG3 能够显著抑制 VEGFR2 的表达和 VEGF 诱导的 EC 迁移和血管生成^[52]。此外, lncRNA MEG3 是 miR-150-5p 的竞争性内源 RNA, 通过与 miR-150-5p 结合, 竞争性抑制 miR-150-5p 对组蛋白脱乙酰酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 的抑制, 增加 HDAC7 的表达^[57], 而沉默 HDAC7 降低了 EPC 的迁移和成管能力^[58]。可见, 在不同的 EC 细胞中 lncRNA MEG3 可通过不同的机制调节血管的生成。

3 结 语

lncRNA 在 EC 的血管生成过程中发挥着重要的调节作用, 通过调节异常的 lncRNA 可以促进或抑制血管的生成, 进而治疗异常血管生成诱发的诸多疾病。相信随着研究的深入, 更多血管生成相关的 lncRNA 会被发现, 调节 lncRNA 表达的药物必将造福诸多血管生成相关疾病的患者。

[参考文献]

- [1] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.
- [2] Zampros I, Praidou A, Brazitikos P, et al. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration[J]. *J Ophthalmol*, 2012, 2012(3): 319728.
- [3] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [4] Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places; long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(11): 699-712.
- [5] Bonasio R, Shiekhattar R. Regulation of transcription by long non-coding RNAs[J]. *Annu Rev Genet*, 2014, 48(1): 433-455.
- [6] Karapetyan AR, Buiting C, Kuiper RA, et al. Regulatory roles for long ncRNA and mRNA[J]. *Cancers (Basel)*, 2013, 5(2): 462-490.
- [7] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- [8] Fiedler J, Breckwoldt K, Remmele CW, et al. Development of long noncoding RNA-based strategies to modulate tissue vascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(18): 2005-2015.
- [9] Kim J, Kang Y, Kojima Y, et al. An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 74-82.
- [10] 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.
- [11] Wang T, Liu J, Xiao XQ. Cantharidin inhibits angiogenesis by suppressing VEGF-induced JAK1/STAT3, ERK and Akt signaling pathways[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(2): 282-289.
- [12] Lin CM, Shyu KG, Wang BW, et al. Chrysin suppresses IL-6-induced angiogenesis via down-regulation of JAK1/STAT3 and VEGF; an in vitro and in ovo approach[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(11): 7082-7087.
- [13] Teng W, Qiu C, He Z, et al. linc00152 suppresses apoptosis and promotes migration by sponging miR-4767 in vascular endothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85014-85023.
- [14] Lu W, Huang SY, Su L, et al. Long noncoding RNA LOC100129973 suppresses apoptosis by targeting miR-4707-5p and miR-4767 in vascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21620.
- [15] Ma Y, Wang P, Xue Y, et al. PVT1 affects growth of glioma microvascular endothelial cells by negatively regulating miR-186[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39: 1-18.
- [16] Zheng J, Hu L, Cheng J, et al. lncRNA PVT1 promotes the angiogenesis of vascular endothelial cell by targeting miR26b to activate CTGF/ANGPT2[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 489-496.
- [17] Wang BJ, Ding HW, Ma GA. Long noncoding RNA PVT1 promotes melanoma progression via endogenous sponging miR-26b[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(5): 675-681.
- [18] 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.
- [19] Gopal SK, Greening DW, Zhu HJ, et al. Transformed MDCK cells secrete elevated MMP1 that generates LAMA5 fragments promoting endothelial cell angiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28321.
- [20] Eck SM, Hoopes PJ, Petrella BL, et al. Matrix metalloproteinase-1 promotes breast cancer angiogenesis and osteolysis in a novel in vivo model[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(1): 79-90.
- [21] Karar J, Maity A. PI3K/Akt/mTOR pathway in angiogenesis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51.
- [22] Liu M, Hu Y, Zhang MF, et al. MMP1 promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 377(1): 97-104.
- [23] Wang S, Li J, Du Y, et al. The class I PI3K inhibitor S14161 induces autophagy in malignant blood cells by modulating the beclin 1/Vps34 complex[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(4): 197-202.
- [24] 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.
- [25] Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, et al. CD90⁺ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 155.
- [26] Voellenkle C, Garcia-Manteiga JM, Pedrotti S, et al. Implication of long noncoding RNAs in the endothelial cell response to hypoxia revealed by RNA-sequencing[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24141.
- [27] Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, et al. Rebuilding the damaged heart: Mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 1127-1168.
- [28] Hou J, Wang L, Wu Q, et al. Long noncoding RNA H19 upregulates vascular endothelial growth factor A to enhance mesenchymal stem cells survival and angiogenic capacity by inhibiting miR-199a-5p[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 109-121.
- [29] Hou J, Zhong T, Guo T, et al. Apelin promotes mesenchymal stem cells survival and vascularization under hypoxic-ischemic condition in vitro involving the upregulation of vascular endothelial growth factor[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(2): 203-209.
- [30] Smadja DM, Levy M, Huang L, et al. Treprostinil indirectly regulates endothelial colony forming cell angiogenic properties by increasing VEGF-A produced by mesenchymal stem cells[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4): 735-747.
- [31] Wang C, Qu Y, Suo R, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2970-2983.
- [32] Okazaki H, Tokumaru S, Hanakawa Y, et al. Nuclear translocation of phosphorylated STAT3 regulates VEGF-A-induced lymphatic endothelial cell migration and tube formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 412(3): 441-445.
- [33] Zhang X, Tang X, Hamblin MH, et al. Long non-coding RNA Malat1 regulates angiogenesis in hindlimb ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1723-1738.
- [34] Kimura T, Watanabe T, Sato K, et al. Sphingosine 1-phosphate

- stimulates proliferation and migration of human endothelial cells possibly through the lipid receptors, Edg-1 and Edg-3[J]. *Biochem J*, 2000, 348(1): 71-76.
- [35] Garcia JG, Liu F, Verin AD, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(5): 689-701.
- [36] Josipovic I, Pfluger B, Fork C, et al. Long noncoding RNA LIS-PR1 is required for S1P signaling and endothelial cell function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 57-68.
- [37] Luo D, Luo Y, He Y, et al. Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1886-1898.
- [38] Halimulati M, Duman B, Nijati J, et al. Long noncoding RNA TCONS_00024652 regulates vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis via microRNA-21[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3309-3316.
- [39] Xu LF, Wu ZP, Chen Y, et al. MicroRNA-21 (miR-21) regulates cellular proliferation, invasion, migration, and apoptosis by targeting PTEN, RECK and Bcl-2 in lung squamous carcinoma, Gejiu City, China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103698.
- [40] Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, et al. MicroRNA-21 exhibits anti-angiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16979.
- [41] Lu Z, Xiao Z, Liu F, et al. Long non-coding RNA HULC promotes tumor angiogenesis in liver cancer by up-regulating sphingosine kinase 1 (SPHK1)[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 241-254.
- [42] 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.
- [43] Sethuraman S, Gay LA, Jain V, et al. MicroRNA dependent and independent deregulation of long non-coding RNAs by an oncogenic herpesvirus[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(7): e1006508.
- [44] 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.
- [45] Mo J, Zhang D, Yang R. MicroRNA-195 regulates proliferation, migration, angiogenesis and autophagy of endothelial progenitor cells by targeting GABARAPL1[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00396.
- [46] Wang R, Zhao N, Li S, et al. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 642-653.
- [47] 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]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 69-82.
- [48] Monkley SJ, Kostourou V, Spence L, et al. Endothelial cell talin1 is essential for embryonic angiogenesis[J]. *Dev Biol*, 2011, 349(2): 494-502.
- [49] Xue M, Yao S, Hu M, et al. HIV-1 Nef and KSHV oncogene K1 synergistically promote angiogenesis by inducing cellular miR-718 to regulate the PTEN/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(15): 9862-9879.
- [50] Fang J, Ding M, Yang L, et al. PI3K/PTEN/Akt signaling regulates prostate tumor angiogenesis[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(12): 2487-2497.
- [51] Jiang L, Yin M, Xu J, et al. The transcription factor Bach1 suppresses the developmental angiogenesis of zebrafish[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2143875.
- [52] Ruan W, Zhao F, Zhao S, et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Gene*, 2018, 649: 32-39.
- [53] He C, Yang W, Yang J, et al. Long noncoding RNA MEG3 negatively regulates proliferation and angiogenesis in vascular endothelial cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(6): 475-481.
- [54] Zhuang G, Wu X, Jiang Z, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway[J]. *EMBO J*, 2012, 31(17): 3513-3523.
- [55] Qu J, Lu D, Guo H, et al. MicroRNA-9 regulates osteoblast differentiation and angiogenesis via the AMPK signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1-2): 23-33.
- [56] Zhang CY, Yu MS, Li X, et al. Overexpression of long non-coding RNA MEG3 suppresses breast cancer cell proliferation, invasion, and angiogenesis through Akt pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317701311.
- [57] Liu HZ, Wang QY, Zhang Y, et al. Pioglitazone up-regulates long non-coding RNA MEG3 to protect endothelial progenitor cells via increasing HDAC7 expression in metabolic syndrome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 101-109.
- [58] Yu D, Chen W, Ren J, et al. VEGF-PKD1-HDAC7 signaling promotes endothelial progenitor cell migration and tube formation[J]. *Microvasc Res*, 2014, 91: 66-72.

(此文编辑 曾学清)