

本文引用: 骆金文, 刘敏, 李敏, 等. lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络在动脉粥样硬化相关内皮功能障碍中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(2): 169-177. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.02.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-02-0169-09

· 文献综述 ·

## lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络在动脉粥样硬化相关内皮功能障碍中的研究进展

骆金文<sup>1,2</sup>, 刘敏<sup>3</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 于燕乔<sup>3</sup>, 史大卓<sup>1</sup>, 马晓娟<sup>4</sup>

1. 中国中医科学院西苑医院心血管病研究中心, 北京 100091; 2. 杭州市红十字会医院心血管内科, 浙江省杭州市 310009;
3. 北京中医药大学临床医学院西苑医院, 北京 100029; 4. 中国中医科学院西苑医院保健研究中心, 北京 100091

**[摘要]** 内皮功能障碍是动脉粥样硬化(As)发生发展的一个关键因素。全面了解内皮功能障碍机制可为防治As提供新的视角。近年来,基因组和转录组技术的进步促进了研究者深入地探索内皮功能障碍的分子机制。研究发现,长链非编码RNA(lncRNA)介导的竞争性内源RNA(ceRNA)调控网络,在内皮功能障碍中发挥着重要作用。lncRNA充当微小RNA(miRNA)的“分子海绵”,通过与miRNA结合,阻断miRNA对下游靶基因信使RNA(mRNA)转录后的抑制作用,从而调节内皮细胞(EC)的功能和表型转换。lncRNA/miRNA/mRNA之间的相互作用广泛参与EC的炎症反应、凋亡、自噬及新生血管形成和内皮-间质转化(EndMT)等病理生理的调节,表明其可能成为As潜在治疗靶点。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 长链非编码RNA; 微小RNA

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### The emerging role of lncRNA-mediated ceRNA regulatory networks in atherosclerosis-associated endothelial dysfunction

LUO Jinwen<sup>1,2</sup>, LIU Min<sup>3</sup>, LI Min<sup>1</sup>, YU Yanqiao<sup>3</sup>, SHI Dazhuo<sup>1</sup>, MA Xiaojuan<sup>4</sup>

1. Cardiovascular Disease Research Center of Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 2. Cardiovascular Department of Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310009, China; 3. Xiyuan Hospital, School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4. Health Research Center of Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China

**[ABSTRACT]** Endothelial dysfunction is a pivotal contributor to atherosclerosis (As) pathogenesis. A comprehensive understanding of the mechanisms of endothelial dysfunction would provide novel insights into effective treatment of As.

Recent advances in genome and transcriptome technology have enabled researchers to further explore the molecular mechanisms of endothelial dysfunction. It has been found that the regulatory network of competitive endogenous RNA (ceRNA) mediated by long non-coding RNA (lncRNA) plays a key role in endothelial dysfunction. lncRNA acts as a “molecular sponge” for microRNA (miRNA) to block the post-transcriptional repression of miRNA on downstream target gene messenger RNA (mRNA) by binding to miRNA, thereby regulating the function and phenotypic conversion of endothelial cell (EC). lncRNA-miRNA-mRNA interactions are widely involved in play an essential role EC inflammatory responses, apoptosis, autophagy, angiogenesis, and endothelial-mesenchymal transition (EndMT). Which suggests that it may be a potential therapeutic targets for As.

**[KEY WORDS]** atherosclerosis; endothelial cell; long non-coding RNA; microRNA

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是缺血性心脑血管疾病的主要病理机制,而血管内皮损伤则是

引发As的首要原因。血管内皮是一层半透性的“组织-血液屏障”,由覆盖整个血管管腔的单层内

[收稿日期] 2023-12-26

[修回日期] 2024-02-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174214, 82074418);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A00911)

[作者简介] 骆金文, 博士, 住院医师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病, E-mail: luojinwen1994@163.com。通信作者 马晓娟, 博士, 研究员, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病, E-mail: abc\_mxj@aliyun.com。

皮细胞(endothelial cell, EC)构成<sup>[1]</sup>。EC通过释放血管舒张和血管收缩因子,在血管调节中发挥核心作用。各种刺激,如高胆固醇血症、高血糖和剪切应力改变,可能导致EC的结构和功能不同程度的损伤,这是As病变发展的第一步。因此,保持内皮屏障的结构完整对抑制As的发展至关重要。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是人体内含量最丰富的一类调节RNA,其数量远远超过蛋白质,成为更有潜力的治疗靶点。近年来,随着研究的深入,越来越多的证据表明,lncRNA可在表观遗传、转录和转录后水平上调基因表达,在各种生理和病理过程中发挥复杂调控作用<sup>[2]</sup>。研究发现,lncRNA广泛参与As的发生和发展。与正常组织相比,lncRNA在As中呈现差异表达,这提示它们在As的病理机制中扮演着重要的角色<sup>[3]</sup>。lncRNA通过作为微小RNA(microRNA, miRNA)的“分子海绵”,解救信使RNA(messenger RNA, mRNA)免受miRNA的转录后抑制,调节内皮功能障碍中的各种病理过程<sup>[4]</sup>。因此,针对lncRNA进行As的治疗具有很大的前景。本文就lncRNA/miRNA/mRNA信号通路在As内皮功能障碍中的作用进行综述,并探讨其治疗策略的新方向和挑战。

## 1 内皮功能障碍与As

血管内皮是外周组织和循环系统之间的生理屏障,在调节血流变化、血管张力、血小板功能和维持内环境稳态方面发挥核心作用。EC的连续性和完整性对维持血管环境的稳态至关重要。高脂血症、高血糖、尼古丁等多种刺激引起EC结构或功能损伤,导致EC炎症反应、凋亡、自噬及新生血管形成和内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)。这些病理改变在As的发病机制中起重要作用<sup>[5]</sup>。

在As早期,EC炎症导致细胞黏附分子、趋化因子和炎症因子表达上调,促进单核细胞和淋巴细胞与EC黏附并向内膜下迁移。单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂蛋白并转化为泡沫细胞,构成As斑块的主要成分<sup>[6]</sup>。高脂血症和炎症因子促进EC凋亡,进而破坏内皮屏障的完整性,导致内膜损伤,引发As。在细胞凋亡过程中,EC释放含有组织因子、氧化磷脂和炎症因子的囊泡。这些细胞外囊泡通过细胞间通讯在As发病机制中发挥促凝血和促炎作用<sup>[7]</sup>。与凋亡不同,自噬是一种自我保护机制,降解异常的细胞成分,如错误折叠的蛋白质和老化受损的细胞器。EC自噬有利于细胞存活,并

通过防止凋亡、衰老和炎症反应,在As中发挥保护作用,而EC自噬受损加重As<sup>[8]</sup>。

在As晚期,一些刺激因素,如缺氧、炎症和剪切应力改变等,诱导斑块内新生血管形成和EndMT,导致斑块不稳定<sup>[9]</sup>。斑块核心区血管壁增厚、代谢增加,增加了耗氧量,导致缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)表达增加。在HIF刺激下,巨噬细胞释放基质金属蛋白酶,破坏基底膜和细胞外基质;EC分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),刺激其增殖、迁移,促进血管新生<sup>[10]</sup>。然而,新生血管尚不成熟,管腔壁薄,EC之间的连接薄弱。这些不成熟的新生血管引起脂质、炎性细胞和红细胞的渗漏,加速As的进展。此外,这些新生血管容易破裂,促进斑块内出血和斑块破裂<sup>[11]</sup>。另一方面,缺氧、炎症、氧化应激和振荡剪切应力等刺激,可诱导EndMT,EC发生形态和功能的紊乱,表现为细胞间紧密连接的破坏、迁移能力的增强以及细胞外基质蛋白表达水平的提高,EC失去原有的本质特征,获得间质特征。这种“转化细胞”表达高水平的基质金属蛋白酶,同时表达低水平的胶原,导致了纤维斑块变薄并增加了其不稳定性<sup>[9]</sup>。总的来说,病理刺激引发的EC新生血管形成和EndMT在晚期As中扮演着重要的角色。

## 2 竞争性内源RNA调控网络

人类基因组中约70%的DNA被转录成RNA,而只有2%的RNA被翻译成蛋白质<sup>[12]</sup>。RNA中有很大一部分是非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),包括短链RNA,如核仁小RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)和miRNA,以及长链RNA,如lncRNA和环状RNA(circular RNA, circRNA)。随着高通量测序技术的应用,越来越多的证据表明ncRNA在细胞的生物过程中扮演着关键角色,例如调控组蛋白修饰、DNA甲基化和转录等<sup>[13]</sup>。因此,ncRNA尤其是lncRNA和miRNA,因其潜在的生物学调控功能而受到广泛关注。

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的RNA,此前被认为是基因转录的“噪声”,没有任何生物学功能<sup>[14]</sup>。最近的研究表明lncRNA具有功能单元,在人类基因组中,已鉴定出约19 175个潜在的具有生物学功能的lncRNA<sup>[15]</sup>。随着研究的深入,发现许多lncRNA参与调控多种疾病的发生和发展。miRNA是一类长度为18~24个核苷酸的短链ncRNA,通过与mRNA的3'-非翻译区互补序列

结合,调控靶基因的翻译,参与转录后调控<sup>[16]</sup>。2011年,Salmena L等<sup>[17]</sup>首次提出竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)假说,指出含特定miRNA结合位点的RNA能通过miRNA反应元件(miRNA response element, MRE)竞争结合同一miRNA,实现转录后基因调控。部分lncRNA拥有与mRNA相同的MRE,它们能竞争性地结合miRNA,从而解除miRNA对mRNA的抑制<sup>[18]</sup>。

### 3 lncRNA介导的ceRNA调控网络在内皮功能障碍中的作用

血管内皮是应对As各种危险因素的第一道防线。EC炎症、凋亡、自噬及新生血管形成和EndMT等导致的血管内皮功能障碍,是As发生发展的关键。以下内容将探讨lncRNA/miRNA/mRNA信号通路在内皮功能异常中的调控作用。

#### 3.1 EC炎症反应

As以慢性血管内皮炎症为特征。氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的EC炎症反应是As病理发生的重要事件。研究发现lncRNA介导的ceRNA调控网络在这一过程中发挥重要作用(图1)。Opa相互作用蛋白5-反义RNA1(oa-interacting protein 5 antisense RNA 1, OIP5-AS1)是一种lncRNA,其名称来源于与Opa相互作用蛋白5(oa-interacting protein 5, OIP5)基因的反义方向,在As患者的血液中表达上调<sup>[19]</sup>。体外实验中,ox-LDL刺激人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)会诱导OIP5-AS1表达升高,OIP5-AS1通过靶向miR-135a-5p上调Krüppel样因子5(Krüppel-like factor 5, KLF5)促进EC炎症反应<sup>[19]</sup>。Zheng等<sup>[20]</sup>发现OIP5-AS1在ox-LDL诱导的HUVEC中表达增加,并且这种上调呈剂量依赖性。OIP5-AS1通过与miR-98-5p结合调控高迁移率组蛋白box-1(high-mobility group protein box-1, HMGB1)的表达,进而激活Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)信号通路,参与ox-LDL诱导的EC炎症损伤<sup>[20]</sup>。

肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是一种lncRNA,最初在肺癌的转移中发现<sup>[21]</sup>。最近的研究表明,MALAT1在不稳定型心绞痛患者中表达上调,并在内皮功能障碍中发挥作用<sup>[22]</sup>。Wang等<sup>[23]</sup>发现MALAT1通过间接上调miR-181b的靶基因胸腺细胞选择相关高迁移率族蛋白盒(thymocyte se-

lection-associated high mobility group box, TOX)的表达,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进ox-LDL处理的HUVEC的炎症反应和氧化应激。然而,其他研究发现了与之相矛盾的结果,MALAT1通过miR-155/细胞因子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)信号通路抑制Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,从而抑制EC炎症<sup>[24]</sup>。因此,MALAT1在EC炎症反应中的作用需要进一步的研究来验证。

浆细胞瘤变异易位基因1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是一种位于52号染色体8q24区域上的基因间lncRNA,这个区域是一个常见的肿瘤易感位点,与多种恶性肿瘤的发生有关<sup>[25]</sup>。最新研究发现,PVT1与As疾病发展有关。Quan等<sup>[26]</sup>纳入200例冠心病患者和200名健康对照者,检测各组受试者血液PVT1水平,结果显示PVT1在冠心病患者血液中高表达,其水平与Gensini评分相关,是影响冠心病的危险因素。Guo等<sup>[25]</sup>发现在ox-LDL诱导的HUVEC炎症损伤中,升高的PVT1通过充当miR-153-3p的海绵,间接靶向生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor binding protein 2, GRB2)、胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和p38信号通路,促进ox-LDL处理的EC炎症和氧化应激。体内沉默PVT1可减少As小鼠的As斑块、脂质沉积、炎症和氧化应激<sup>[25]</sup>。此外,lncRNA H19在As和ox-LDL处理的HUVEC中也上调,通过H19干扰let-7,从而抑制骨膜蛋白转录,促进EC的炎症和氧化应激<sup>[27]</sup>。

INK4位点反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)是一种lncRNA,位于人类染色体9p21区域,在冠心病患者和冠心病小鼠模型中过表达<sup>[28]</sup>。在人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cell, HCAEC)中,过表达ANRIL通过吸附miR-181b增强NF-κB的表达水平,进而促进炎症因子的释放<sup>[28]</sup>。

另有lncRNA通过作为miRNA的分子海绵,抑制EC炎症反应。Lu等<sup>[29]</sup>发现lncRNA小核仁RNA宿主基因1(small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1)在ox-LDL诱导的HUVEC中呈低水平表达,其过表达通过充当miR-556-5p的“分子海绵”,上调G蛋白亚基αi2(G protein subunit αi2, GNAI2)和Poly(rC)结合蛋白1(poly rC binding protein 1, PCBP1)的表达,保护EC免受ox-LDL诱导的

炎症损伤。Lin 等<sup>[30]</sup>发现上调的 lncRNA MKI67IP-3 通过与 let-7e 结合,增强核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\beta$  (inhibitor of nuclear factor  $\kappa$  B  $\beta$ , I $\kappa$ B $\beta$ ) 的表达,抑制 EC 炎症反应。除 ox-LDL 外,剪切应力改变也是引起 EC 功能异常导致 As 的关键因素。Lu 等<sup>[31]</sup>新发现了一种剪切应力敏感性 lncRNA AF131217.1,并证明了其在层流剪切应力下通过解除 miR-128-3p 对 KLF4 表达的抑制效应,发挥 EC 抗炎作用(表 1)。

### 3.2 EC 凋亡

细胞凋亡是内皮功能失调的主要原因,直接导致 As 病变。据报道,lncRNA 在 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡中发挥调节作用(图 1)。例如,OIP5-AS1 除了具有促进炎症的作用外,还可以通过 miR-135a-5p/KLF5 信号通路和 miR-98-5p/HMGB1 信号通路促进 EC 凋亡<sup>[19-20]</sup>。另一项研究发现,上调的 OIP5-AS1 通过海绵吸附 miR-320a 增加凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的表达,从而促进 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡<sup>[32]</sup>。与 OIP5-AS1 类似,lncRNA X 无活性特异性转录本(X inactive-specific transcript, XIST)也可通过结合多个 miRNA,调控多个 mRNA,在 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡中发挥作用。机制上,EC 经 ox-LDL 刺激后,XIST 表达上调,XIST 通过吸附 miR-320<sup>[33]</sup>、miR-204-5p<sup>[34]</sup>和 miR-98-5p<sup>[35]</sup>,分别上调核昔酸结合寡聚化结构域 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)、TLR4 和妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) 的表达。心肌梗死相关转录本(myocardial infarction-associated transcript, MIAT)是一种 lncRNA,因最初被发现与心肌梗死相关而得名。MIAT 在人类心脏组织中高度表达,与心血管疾病的发展有关<sup>[36]</sup>。Toraih 等<sup>[37]</sup>发现冠心病患者的外周血 MIAT 表达水平是对照组的 12 倍。HUVEC 在 ox-LDL 刺激后,MIAT 表达升高,通过与 miR-214-3p 结合增强 Caspase-1 的表达,进而促进 EC 凋亡,而沉默 MIAT 则抑制细胞凋亡<sup>[38]</sup>。另一项独立的研究表明,MIAT 通过 miR-206/Ras 相关蛋白 Rab-22A (Ras-related protein Rab-22A RAB22A) 信号通路参与 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡<sup>[39]</sup>。除上述 lncRNA 外,还有其他表达失调的 lncRNA 参与 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡,包括分化拮抗非蛋白编码 RNA (differentiation-antagonizing non-protein coding RNA, DANCR)<sup>[40]</sup>、生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific 5, GAS5)<sup>[41]</sup>、牛磺酸上调基因 1 (taurine-upregulated gene 1, TUG1)<sup>[42]</sup>、E 盒锌指蛋白 1 反转录本 1 (zinc

finger E-box binding homeobox 1-antisense 1, ZEB1-AS1)<sup>[43-44]</sup>、PVT1<sup>[25]</sup>、H19<sup>[27]</sup>等(表 1)。

高糖和炎症刺激也会导致 EC 凋亡,参与 As 的发展。一些 lncRNA 已被证明参与高糖和炎症诱导的细胞凋亡。例如,Huang 等<sup>[45]</sup>发现 HUVEC 经高糖刺激后,MALAT1 表达上调,并通过 miR-361-3p/细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 信号通路促进高糖诱导的 HUVEC 凋亡。Chen 等<sup>[46]</sup>发现 HUVEC 经白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和干扰素- $\gamma$  的处理后,一氧化氮合酶 2 假基因 3 (nitric oxide synthase 2 pseudogene 3, NOS2P3) 表达上调,通过与 miR-939-5p 结合,上调靶基因诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达,促进炎症因子诱导的 HUVEC 凋亡。

另一些 lncRNA 通过抑制 EC 凋亡抑制 As 的发展。核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 是一种在细胞核内丰富表达的 lncRNA,最初被发现富集于细胞核中的核小体结构,与核小体相互作用,并参与调节核小体的形成和功能。最近的研究表明,NEAT1 在冠心病患者和 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的 As 斑块中表达上调,且这种上调能抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的 As<sup>[47-48]</sup>。体外实验中,上调的 NEAT1 可显著提高 HCAEC 的存活率和活力,降低 HCAEC 的凋亡率;而其表达下调促进 HCAEC 的凋亡,降低 HCAEC 的存活率<sup>[47]</sup>。机制上,NEAT1 作为 miR-140-3p 的海绵上调 MAPK1 的表达。此外,NEAT1 通过 miR-638/磷酸甘油酸激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1) 和 miR-181d-5p/细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 3 (cyclin-dependent kinase inhibitor 3, CDKN3) 信号通路保护 EC 免受 ox-LDL 和氧化应激诱导的凋亡<sup>[48-49]</sup>。视网膜非编码 RNA3 (retinal non-coding RNA3, RNCR3) 是首次在视网膜发育中被发现的一种 lncRNA,其研究关注点主要集中在视觉系统中的表达和功能,但近年来的研究表明 RNCR3 在其他生物学过程中也发挥作用。Shan 等<sup>[50]</sup>发现在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 As 斑块中,RNCR3 表达上调,敲低其表达会加重 As。在体内和体外实验中,敲低 RNCR3 通过竞争性结合 miR-185-5p 下调 KLF2 的表达来促进 EC 活化,从而加速 EC 的凋亡<sup>[50]</sup>。同样,TONSL-AS1 是一种具有抑制凋亡作用的 lncRNA,它通过海绵吸附 miR-197,间接上调抗凋亡蛋白 b 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 的表达<sup>[51]</sup>。此外,SNHG1 过表达通过充当 miR-556-5p 的“分子海绵”上调 GNAI2 和 PCBP1 的

表达,抑制 ox-LDL 诱导的细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

### 3.3 EC 自噬

EC 自噬通过阻止凋亡、衰老和炎症反应在 As 中发挥保护作用,而 EC 自噬受损加重 As<sup>[8]</sup>。目前已发现 3 种 lncRNA 可调节 ox-LDL 刺激的 EC 自噬,即 MALAT1、转化生长因子  $\beta 2$  重叠转录本 1 (transforming growth factor  $\beta 2$ -overlapping transcript 1, TGFB2-OT1) 和 GAS5 (表 1)。过表达 MALAT1 通过结合 miR-216a-5p 增强 Beclin-1 表达,促进 EC 自噬;然而,敲低 MALAT1 抑制了 EC 的自噬<sup>[52]</sup>。TGFB2-OT1 来源于转化生长因子  $\beta 2$  (transforming growth factor  $\beta 2$ , TGFB2) 的 3'-非翻译区<sup>[53]</sup>。过表

达 TGFB2-OT1 通过与 miR3960、miR4488 和 miR4459 结合促进神经酰胺合成酶 1 (ceramide synthase 1, CERS1)、n-乙酰基转移酶 8 样蛋白 (N-acetyltransferase 8-like, NAT8L)、自噬相关蛋白 13 (autophagy-related protein 13, ATG13) 和 La 核糖核蛋白域家族成员 1 (La ribonucleoprotein domain family member 1, LARP1) 等自噬相关蛋白的翻译<sup>[53]</sup>。体外 ox-LDL 刺激 EC, GAS5 表达上调可抑制自噬,而敲低 GAS5 的表达可促进自噬。机制上, GAS5 通过结合 miR-26a 调控下游信号通路,抑制细胞自噬<sup>[54]</sup> (图 1)。

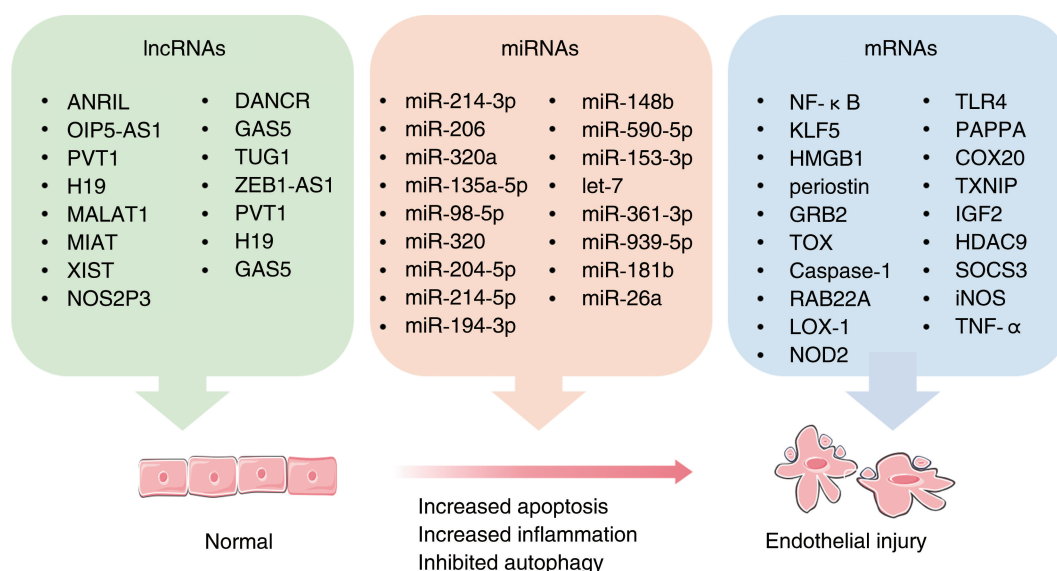


图 1. lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路参与 EC 损伤

Figure 1. lncRNA/miRNA/mRNA signaling pathway in EC injury

### 3.4 EC 的新生血管形成

异常的 EC 迁移和侵袭引起的病理性新生血管形成在 As 斑块的生长和斑块不稳定中发挥关键作用。最近,一些研究初步探索了 lncRNA 介导 ceRNA 调控网络在 As 新生血管形成中的作用 (图 2)。Rosano 等<sup>[55]</sup>分析 VEGF 刺激 EC 的 lncRNA 表达谱,发现 LINC02802 表达差异最显著,高表达的 LINC02802 通过与 miR-486-5p 结合来上调智者基因样 3 (mastermind-like 3, MAML3),在 EC 中发挥促新生血管形成作用。赖氨酰氧化酶样 1-反义 RNA1 (lysine oxidase like 1-antisense RNA1, LOXL1-AS1) 通过上调 miR-590-5p 介导的 KLF6/VEGF 信号通路,促进 ox-LDL 诱导的新生血管形成<sup>[56]</sup>。肝癌高表达转录本 (highly upregulated in liver cancer, HULC) 是含有 500 个核苷酸的 lncRNA,在多种癌症

中具有促新生血管形成的功能。HULC 通过与 miR-124 结合,阻断 miR-124 对髓细胞性白血病序列 1 (myeloid cell leukemia sequence 1, MCL-1) 的降解,促进新生血管形成<sup>[57]</sup>。LINC00926 是一种间隔的 lncRNA,在低氧条件下高表达<sup>[58]</sup>。过表达的 LINC00926 通过 miR-3194-5p 调节 JAK1/STAT3 信号通路,在低氧暴露的 HUVEC 中抑制了 EC 的增殖、迁移和管状结构的形成<sup>[58]</sup>。尽管已确定 lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路参与病理性新生血管形成的调控,但在 As 动物模型方面的数据有限。因此,需要更多体内研究来验证 lncRNA 调控网络在 As 斑块的新生血管形成中的作用。

### 3.5 EndMT

lncRNA 在 EndMT 中的作用已经在各种疾病中得到了广泛的探索,如糖尿病视网膜病变、肾纤维

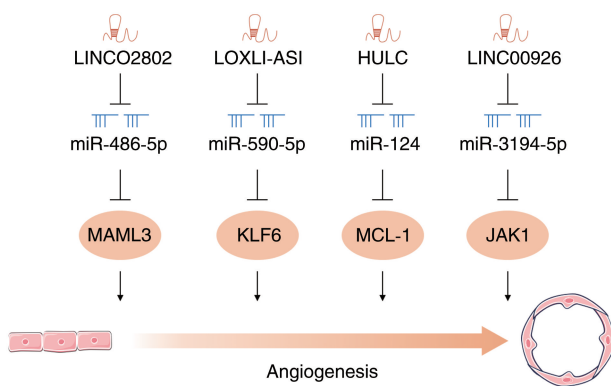


图2. lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路参与 EC 新生血管形成

Figure 2. lncRNA/miRNA/mRNA signaling pathway in neoangiogenesis of EC

化和肺纤维化<sup>[59-64]</sup>。ox-LDL 是 As 的危险致病因素,可诱导 EndMT。ox-LDL 处理 HUVEC 诱导 lncRNA ZFAS1 表达上调,ZFAS1 通过竞争性结合 miR-150-5p,上调 Notch3 表达,促进 EndMT<sup>[65]</sup>。LINC00657 在 As 患者和 ox-LDL 处理的 HUVEC 细胞中表达上调。敲低 LINC00657 通过 miR-30c-5p/Wnt7b/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 EC EndMT<sup>[60]</sup>。lncRNA H19 在 ox-LDL 诱导的 EC EndMT 中低表达。敲低 H19 通过与 miR-148b-3p 相互作用,下调 E74 样因子 5 (E74-like factor 5, ELF5) 促进 EndMT,而 H19 过表达减弱 EndMT<sup>[66]</sup>。lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路在体外 ox-LDL 诱导 EndMT 中的调控作用已被研究,但需要在体内进一步验证其机制。

#### 4 未来展望与挑战

lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络在 As 相关内皮功能障碍中发挥重要作用,提示将 lncRNA 作为 As 潜在的治疗靶点是可行的。例如,Pilong 等<sup>[67]</sup>设计了一个纳米复合物,可有效传递针对 lncRNA AABR07017145.1 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA),在体内外实验中都表现出对心脏微血管 EC 的保护作用。利用 siRNA 药物、反义寡核苷酸药物和靶向 lncRNA 的核糖核酸酶药物,过表达或敲低 lncRNA,可能有效治疗 As。当前,RNA 靶

向治疗领域已经取得了一些成就。Inclisiran 是一种靶向肝脏前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的双链 siRNA,是一种新型降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的药物,已被美国食品和药物管理局批准用于治疗高脂血症<sup>[68]</sup>。Inclisiran 具有长效性和耐药性的优势,推动了 RNA 药物的发展。

尽管 RNA 药物近年来取得了显著的发展,但 lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路作为 As 潜在的治疗靶点仍然面临着一些挑战。(1) ncRNA 与 mRNA 之间的相互作用十分复杂。lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路是复杂调控网络的一种模式。在机理上,lncRNA 作为 miRNA 的“分子诱饵”,调控目标 mRNA 的表达。lncRNA 还通过其他分子机制发挥其功能,包括作为信号、引导和支架<sup>[2]</sup>。lncRNA 因其多样的功能而备受关注,但其多重作用也增加了对其功能全面理解的研究难度。(2) 尽管 lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路在内皮功能障碍中的调控作用得到了验证,但大部分 lncRNA 的体内研究仍处于初期阶段。例如,lncRNA 在新生血管形成中的作用机制仅进行了体外研究,而未观察 As 斑块中新生血管形成的病理变化。因此,需要在 As 动物模型中进一步研究 lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路对 EC 功能紊乱的调控作用,包括 EC 凋亡、自噬、新生血管形成以及 EndMT 等方面。(3) 阐明 lncRNA 的体内药效和药代动力学作用对于开展临床试验至关重要。最后,还需关注适宜的 lncRNA 传递载体,以及这些载体在循环中的稳定性和效率,以及可能出现的非靶向效应等问题。

#### 5 结语

目前的数据表明,lncRNA 介导的 ceRNA 调控网络是防治 As 有前景的治疗选择。然而,为充分了解 lncRNA 在体内血管内皮功能障碍中的作用,从而加速从基础实验向临床应用的转化,还需要在 As 动物模型中进行广泛的研究。此外,尽管 RNA 药物已经处于开发阶段,但其安全性和潜在不良反应尚未完全明确。

表 1. lncRNA/miRNA/mRNA 信号通路在 AS 相关的内皮功能障碍中的作用

Table 1. The role of lncRNA/miRNA/mRNA signaling pathway in endothelial dysfunction associated with AS

lncRNA	miRNA	mRNA	效应	参考文献
AF131217.1	miR-128-3p	KLF4	抑制 EC 炎症反应	[31]
ANRIL	miR-181b	NF- $\kappa$ B	促进 EC 炎症反应	[28]

续表

lncRNA	miRNA	mRNA	效应	参考文献
DANCR	miR-214-5p	COX20	促进 EC 凋亡	[40]
GAS5	miR-194-3p 和 miR-26a	TXNIP	促进 EC 凋亡,抑制 EC 自噬	[41,54]
H19	let-7, miR-148b-3p	Periostin,ELF5	促进 EC 炎症反应和凋亡,抑制 EndMT	[27,66]
HULC	miR-124	MCL-1	促进 EC 新生血管形成	[57]
LINC00657	miR-30c-5p	Wnt7b	促进 EndMT	[60]
LINC00926	miR-3194-5p	JAK1	抑制 EC 新生血管形成	[58]
LINC02802	miR-486-5p	MAML3	促进 EC 新生血管形成	[55]
LOXL1-AS1	miR-590-5p	KLF6	促进 EC 新生血管形成	[56]
MIAT	miR-214-3p 和 miR-206	Caspase-1 和 RAB22A	促进 EC 凋亡	[38-39]
MKI67IP-3	let-7e	IκBβ	抑制 EC 炎症反应	[30]
NEAT1	miR-140-3p,miR-638 和 miR-181d-5p	MAPK1,PGK1 和 CDKN3	抑制 EC 凋亡	[47-49]
NOS2P3	miR-939-5p	iNOS 和 TNF-α	促进 EC 凋亡	[46]
OIP5-AS1	miR-135a-5p,miR-98-5p 和 miR-320a	KLF5, HMGB1 和 LOX-1	促进 EC 炎症反应和凋亡	[19,20,32]
PVT1	miR-153-3p	GRB2	促进 EC 炎症反应和凋亡	[25]
RNCR3	miR-185-5p	KLF2	抑制 EC 凋亡	[50]
SNHG1	miR-556-5p	GNAI2 和 PCBP1	促进 EC 炎症反应和凋亡	[29]
TGFB2-OT1	miR3960,miR4488,miR4459	CERS1,NAT8L,ATG13	促进 EC 自噬	[53]
TONSL-AS1	miR-197	BCL2	抑制 EC 凋亡	[51]
TUG1	miR-148b	IGF2	促进 EC 凋亡	[42]
XIST	miR-320,miR-204-5p 和 miR-98-5p	NOD2,TLR4 和 PAPP A	促进 EC 凋亡	[33-35]
ZEB1-AS1	miR-590-5p	HDAC9	促进 EC 凋亡	[43]
ZFAS1	miR-150-5p	Notch3	促进 EndMT	[65]

## [参考文献]

- [1] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [2] DAHARIYA S, PADDIBHATLA I, KUMAR S, et al. Long non-coding RNA: classification, biogenesis and functions in blood cells [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 82-92.
- [3] SCHOBER A, MALEKI S S, NAZARI-JAHANTIGH M. Regulatory non-coding RNAs in atherosclerosis [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 270: 463-492.
- [4] JAYASURIYA R, GANESAN K, XU B, et al. Emerging role of long non-coding RNAs in endothelial dysfunction and their molecular mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112421.
- [5] DASAGRANDE D, MUTHUSWAMY A, SWAMINATHAN J K. Atherosclerosis: nexus of vascular dynamics and cellular cross talks [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 571-584.
- [6] MORIYA J J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 22-27.
- [7] PAONE S, BAXTER A A, HULETT M D, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1093-1106.
- [8] VION A C, KHELOUFI M, HAMMOUTENE A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41): E8675-E8684.
- [9] SOUILHOL C, HARMSSEN M C, EVANS P C, et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 565-577.
- [10] AKWIR R G, SAJIB M S, ZAHRA F T, et al. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 471.
- [11] PARMA L, BAGANHA F, QUAX P H A, et al. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 107-115.
- [12] ZHANG Y, QIAN L, LIU Y, et al. CircRNA-ceRNA network revealing the potential regulatory roles of CircRNA in Alzheimer's disease involved the cGMP-PKG signal pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 665788.
- [13] MUSHIMIYIMANA I, TOMAS BOSCH V, NISKANEN H, et al. Genomic landscapes of noncoding RNAs regulating VEGFA and VEGFC expression in endothelial cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(7): e0059420.
- [14] JIANG Y, ZHAO Y, LI Z Y, et al. Potential roles of microRNAs

- and long noncoding RNAs as diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers in coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 384: 90-99.
- [15] HON C C, RAMIŁOWSKI J A, HARSHBARGER J, et al. An Atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends [J]. *Nature*, 2017, 543 (7644): 199-204.
- [16] ZHAN C, LIU K, ZHANG Y, et al. Myocardial infarction unveiled: key miRNA players screened by a novel lncRNA-miRNA-mRNA network model [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 160: 106987.
- [17] SALMENA 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.
- [18] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220 (2): e202009045.
- [19] ZHAO M, YANG Y, LI J, et al. Silencing of OIP5-AS1 protects endothelial cells from ox-LDL-triggered injury by regulating KLF5 expression via sponging miR-135a-5p [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 596506.
- [20] ZHENG Z, ZHANG G, LIANG X, et al. LncRNA OIP5-AS1 facilitates ox-LDL-induced endothelial cell injury through the miR-98-5p/HMGB1 axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (1): 443-455.
- [21] AMODIO N, RAIMONDI L, JULI G, et al. MALAT1: a druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 63.
- [22] TANG Y, JIN X, XIANG Y, et al. The lncRNA MALAT1 protects the endothelium against ox-LDL-induced dysfunction via upregulating the expression of the miR-22-3p target genes CXCR2 and AKT [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(20 Pt B): 3189-3196.
- [23] WANG L, QI Y, WANG Y, et al. LncRNA MALAT1 suppression protects endothelium against oxLDL-induced inflammation via inhibiting expression of MiR-181b target gene TOX [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8245810.
- [24] LI S, SUN Y, ZHONG L, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(11): 1175-1187.
- [25] GUO J, LI J, ZHANG J, et al. LncRNA PVT1 knockdown alleviated ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis by miR-153-3p/GRB2 axis via ERK/p38 pathway [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(12): 3508-3521.
- [26] QUAN W, HU P F, ZHAO X, et al. Expression level of lncRNA PVT1 in serum of patients with coronary atherosclerosis disease and its clinical significance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6333-6337.
- [27] CAO L, ZHANG Z, LI Y, et al. LncRNA H19/miR-let-7 axis participates in the regulation of ox-LDL-induced endothelial cell injury via targeting periostin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 496-503.
- [28] GUO F, TANG C, LI Y, et al. The interplay of lncRNA ANRIL and miR-181b on the inflammation-relevant coronary artery disease through mediating NF- $\kappa$ B signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 5062-5075.
- [29] LU Y, XI J, ZHANG Y, et al. SNHG1 inhibits ox-LDL-induced inflammatory response and apoptosis of HUVECs via up-regulating GNAI2 and PCBP1 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 703.
- [30] LIN Z, GE J, WANG Z, et al. Let-7e modulates the inflammatory response in vascular endothelial cells through ceRNA crosstalk [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42498.
- [31] LU Q, MENG Q, QI M, et al. Shear-sensitive lncRNA AF131217.1 inhibits inflammation in HUVECs via regulation of KLF4 [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): e25-e34.
- [32] ZHANG C, YANG H, LI Y, et al. LNCRNA OIP5-AS1 regulates oxidative low-density lipoprotein-mediated endothelial cell injury via miR-320a/LOX1 axis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 467 (1/2): 15-25.
- [33] XU X, MA C, LIU C, et al. Knockdown of long noncoding RNA XIST alleviates oxidative low-density lipoprotein-mediated endothelial cells injury through modulation of miR-320/NOD2 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 586-592.
- [34] LU G, TIAN P, ZHU Y, et al. LncRNA XIST knockdown ameliorates oxidative low-density lipoprotein-induced endothelial cells injury by targeting miR-204-5p/TLR4 [J]. *J Biosci*, 2020, 45: 52.
- [35] GAO H, GUO Z. LncRNA XIST regulates atherosclerosis progression in ox-LDL-induced HUVECs [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 117-127.
- [36] LIAO J, HE Q, LI M, et al. LncRNA MIAT: myocardial infarction associated and more [J]. *Gene*, 2016, 578(2): 158-161.
- [37] TORAIH E A, EL-WAZIR A, ALGHAMDI S A, et al. Association of long non-coding RNA MIAT and MALAT1 expression profiles in peripheral blood of coronary artery disease patients with previous cardiac events [J]. *Genet Mol Biol*, 2019, 42(3): 509-518.
- [38] LI T, TU P, BI J, et al. LncRNA Miat knockdown alleviates endothelial cell injury through regulation of miR-214-3p/caspase-1 signalling during atherogenesis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(9): 1231-1238.
- [39] GAO Y, YUE J, HUANG Z. LncRNA MIAT mediates ox-LDL-induced endothelial cell injury via miR-206/RAB22A axis [J]. *J Surg Res*, 2021, 265: 303-312.
- [40] ZHANG R, HAO Y, ZHANG J. The lncRNA DANCER promotes development of atherosclerosis by regulating the miR-214-5p/COX2 signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 15.
- [41] LI Y, GENG Y, ZHOU B, et al. Long non-coding RNA GAS5 worsens coronary atherosclerosis through microRNA-194-3p/TXNIP axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3198-3207.
- [42] WU X, ZHENG X, CHENG J, et al. LncRNA TUG1 regulates proliferation and apoptosis by regulating miR-148b/IGF2 axis in ox-LDL-stimulated VSMC and HUVEC [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117287.
- [43] ZHONG J, CHENG B, YANG L, et al. LncRNA ZEB1-AS1 knockdown alleviates oxidative low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury via the miR-590-5p/HDAC9 axis [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(3): 325-335.
- [44] LI J, LI Z, LENG K, et al. ZEB1-AS1: a crucial cancer-related

- long non-coding RNA[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12423.
- [45] HUANG K, YU X, YU Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced inflammation and apoptosis of vascular endothelial cells by regulating miR-361-3p/SOCS3 axis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 1243-1252.
- [46] CHEN C, ZONG M, LU Y, et al. Differentially expressed lnc-NOS2P3-miR-939-5p axis in chronic heart failure inhibits myocardial and endothelial cells apoptosis via iNOS/TNF $\alpha$  pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11381-11396.
- [47] ZHANG H, JI N, GONG X, et al. NEAT1/miR-140-3p/MAPK1 mediates the viability and survival of coronary endothelial cells and affects coronary atherosclerotic heart disease [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(9): 967-974.
- [48] ZHANG M, WANG X, YAO J, et al. Long non-coding RNA NEAT1 inhibits oxidative stress-induced vascular endothelial cell injury by activating the miR-181d-5p/CDKN3 axis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3129-3137.
- [49] ZHANG X, GUAN M X, JIANG Q H, et al. NEAT1 knockdown suppresses endothelial cell proliferation and induces apoptosis by regulating miR-638/AKT/mTOR signaling in atherosclerosis [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 115-125.
- [50] SHAN K, JIANG Q, WANG X Q, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2248.
- [51] WU L, TAN G, LI X, et al. LncRNA TONSL-AS1 participates in coronary artery disease by interacting with miR-197[J]. *Microvasc Res*, 2021, 136: 104152.
- [52] WANG K, YANG C, SHI J, et al. Ox-LDL-induced lncRNA MALAT1 promotes autophagy in human umbilical vein endothelial cells by sponging miR-216a-5p and regulating beclin-1 expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172338.
- [53] HUANG S, LU W, GE D, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2172-2183.
- [54] LIANG W, FAN T, LIU L, et al. Knockdown of growth-arrest specific transcript 5 restores oxidized low-density lipoprotein-induced impaired autophagy flux via upregulating miR-26a in human endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 154-161.
- [55] ROSANO S, PARAB S, NOGHERO A, et al. Long non-coding RNA LINC02802 regulates *in vitro* sprouting angiogenesis by sponging microRNA-486-5p[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1653.
- [56] CHENG X, LIU Z, ZHANG H, et al. Inhibition of LOXL1-AS1 alleviates oxidative low-density lipoprotein induced angiogenesis via downregulation of miR-590-5p mediated KLF6/VEGF signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(17): 1663-1680.
- [57] 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.
- [58] JIANG Y, XU C H, ZHAO Y, et al. LINC00926 is involved in hypoxia-induced vascular endothelial cell dysfunction via miR-3194-5p regulating JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Eur J Histochem*, 2023, 67(1): 3526.
- [59] WU M, LI T, LI G, et al. LncRNA DANCRCR deficiency promotes high glucose-induced endothelial to mesenchymal transition in cardiac microvascular cells via the FoxO1/DDAH1/ADMA signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950: 175732.
- [60] WU H, LIU T, HOU H. Knockdown of LINC00657 inhibits ox-LDL-induced endothelial cell injury by regulating miR-30c-5p/Wnt7b/ $\beta$ -catenin [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 472(1/2): 145-155.
- [61] ZHANG R, HUANG X Q, JIANG Y Y, et al. LncRNA TUG1 regulates autophagy-mediated endothelial-mesenchymal transition of liver sinusoidal endothelial cells by sponging miR-142-3p[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3): 758-772.
- [62] THOMAS A A, BISWAS S, FENG B, et al. lncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(3): 517-530.
- [63] MA K, LI C, XU J, et al. LncRNA Gm16410 regulates PM2.5-induced lung endothelial-mesenchymal transition via the TGF- $\beta$ 1/smad3/p-smad3 pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 205: 111327.
- [64] SHI S, SONG L, YU H, et al. Knockdown of lncRNA-H19 ameliorates kidney fibrosis in diabetic mice by suppressing miR-29a-mediated EndMT[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586895.
- [65] YIN Q, HE M, HUANG L, et al. lncRNA ZFAS1 promotes ox-LDL induced EndMT through miR-150-5p/notch3 signaling axis [J]. *Microvasc Res*, 2021, 134: 104118.
- [66] LIU S, XU D S, LI M, et al. Icaritin attenuates endothelial-mesenchymal transition via H19/miR-148b-3p/ELF5 in ox-LDL-stimulated HUVECs[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 464-475.
- [67] SHI P, LI M, SONG C, et al. Neutrophil-like cell membrane-coated siRNA of lncRNA AABR07017145.1 therapy for cardiac hypertrophy via inhibiting ferroptosis of CMECs [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 27: 16-36.
- [68] KOSMAS C E, MUÑOZ ESTRELLA A, SKAVDIS A, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease; a short review on the emerging data and therapeutic potential [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 1031-1037.

(此文编辑 王颖)