

本文引用: 高超奇, 祝志波, 孙显东. 长链非编码 RNA 在血管重构中的作用及机制进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(9): 918-924. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.09.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-09-0918-07

长链非编码 RNA 在血管重构中的作用及机制进展

高超奇^{1,2}, 祝志波², 孙显东^{1,2}

1. 内蒙古医科大学赤峰临床医学院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000; 2. 赤峰市医院心内科, 内蒙古自治区赤峰市 024000

[摘要] 血管重构是心血管疾病的核心病理过程, 近年来其表观遗传作用机制得到了广泛关注。长链非编码 RNA(lncRNA)作为重要的调控分子, 通过复杂的调控网络参与血管重构的调控。文章系统探讨了 lncRNA 在血管重构中的作用, 重点分析了其通过表观遗传修饰、染色质的三维结构重构及竞争性内源 RNA(ceRNA)等机制, 在影响内皮细胞功能、血管平滑肌细胞表型转换及细胞外基质代谢紊乱等关键环节所发挥的调控作用。

[关键词] 长链非编码 RNA; 血管重构; 血管疾病; 表观遗传调控

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progress in the role and mechanisms of long non-coding RNA in vascular remodeling

Gao Chaoqi^{1,2}, Zhu Zhibo², Sun Xiandong^{1,2}

1. Affiliated Chifeng Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China; 2. Department of Cardiology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng, Inner Mongolia 024000, China

[ABSTRACT] Vascular remodeling constitutes a central pathological process in cardiovascular diseases, with its epigenetic mechanisms attracting considerable attention in recent years. Long non-coding RNA (lncRNA), as pivotal regulatory molecules, participate in the modulation of vascular remodeling through intricate regulatory networks. This paper systematically explores the functions of lncRNA in vascular remodeling, and further elaborates their regulatory roles in key biological processes including endothelial cell function, phenotypic switching of vascular smooth muscle cell (VSMC), and extracellular matrix metabolic dysregulation through multiple mechanisms such as epigenetic modifications, three-dimensional chromatin remodeling, and competing endogenous RNA (ceRNA) regulatory networks.

[KEY WORDS] long non-coding RNA; vascular remodeling; vascular diseases; epigenetic regulation

血管重构(vascular remodeling, VR)是指在血管损伤或疾病状态下, 血管结构和功能的异常改变, 涉及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖与迁移、内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积等多种病理改变^[1]。VR是动脉粥样硬化、支架术后狭窄、糖尿病引起的血管病变、肺动脉高压等多种血管疾病的核心病理基础。随着表观遗传学研究的深入, 研究发现长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为一类长度通常超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 在血管稳态维持和病理重构过程中发挥着关键调控作用^[2]。

lncRNA 早期因不具有开放阅读框且不编码功能性蛋白质而被忽视。然而, 大规模的基因组学研究证实, lncRNA 是表观遗传调控的核心参与者。如图 1 所示, lncRNA 能够通过转录调控、转录后调控等途径调控基因表达, 参与细胞增殖、凋亡、迁移以及炎症反应等生物学过程^[3-4]。首先, 在转录调控层面, lncRNA 通过两种主要机制影响染色质: 一是通过招募染色质修饰复合物来调控其生化修饰状态; 二是通过介导染色质环的形成等途径参与其三维结构重构。招募染色质修饰复合物是指特定 lncRNA(如 Xist)作为“向导”或“支架”, 将多梳抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)等表

[收稿日期] 2025-09-01

[修回日期] 2026-01-12

[基金项目] 内蒙古医科大学百万工程联合项目(2023LH009); 公立医院科研联合基金科技项目(2023GLH0303)

[作者简介] 高超奇, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: 1361911514@qq.com。通信作者孙显东, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: sunxiandong@vip.sina.com。

观遗传复合物招募至特定基因组位点,通过催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(histone H3 lysine 27 trimethylation, H3K27me3)(抑制性)或组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化(histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K4me3)(活化性)修饰,直接决定染色质的开放与关闭,从而沉默或激活基因转录^[5-6]。而重构染色质的三维结构则是 lncRNA 能够介导染色质环的形成与增强子-启动子的相互作用(如 lncRNA-ITGA2)^[7]。通过构建特定的空间构象, lncRNA 将远程调控元件与基因启动子拉近,实现对靶基因转录的特异性调控。其次,在转录后调控层面, lncRNA 则活跃于细胞核质中。 lncRNA (如 MALAT1, H19) 的转录可通过结合微小核糖核酸(miRNA, miRNA)反应元件,像“海绵”一样吸附特定的 miRNA,解除 miRNA 对其靶基因 mRNA 的抑制作用,即竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)机制,在翻译水平上调基因表达^[8-9]。而部分 lncRNA(如 lncRNA MIR99AHG)可与 mRNA

前体或剪接因子结合,影响可变剪接事件;另一些则可与 mRNA 直接结合,形成双链 RNA,或招募稳定性调控蛋白,影响 mRNA 的出核运输、降解及翻译效率^[10-11]。人类基因组中 lncRNA 基因总数超 50 000 个,其中>60% 为灵长类特有,这可能为研究人类血管疾病的独特性提供了新思路^[12]。在血管生物学领域, lncRNA 已被证实参与调控 VSMC 增殖和迁移、EC 炎症激活、血管新生等关键过程,成为连接遗传信息与表型输出的关键桥梁^[13]。

尽管现有研究揭示了 lncRNA 在 VR 中的多种潜在作用,但其具体机制仍不完全明了。不同的 lncRNA 在不同的病理背景下可能具有不同的作用,如何动态理解和调控 lncRNA 的功能,仍是当前研究的挑战之一。本文将从分子机制、疾病关联等角度系统梳理 lncRNA 在 VR 中的研究进展,揭示 lncRNA 作为心血管疾病共性调控节点的潜在临床应用价值,为心血管疾病的精准治疗提供新视角。

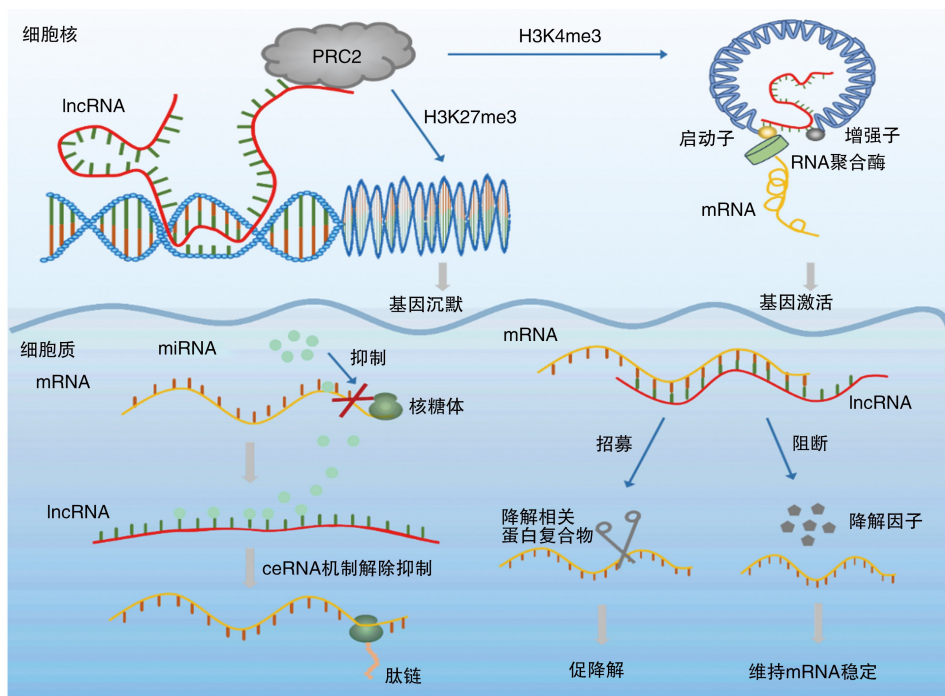


图 1. lncRNA 介导转录与转录后调控的核心机制

Figure 1. Core mechanisms of lncRNA-mediated transcriptional and post-transcriptional regulation

1 lncRNA 调控 VR 的主要分子机制

1.1 lncRNA 调控 VSMC 表型转换

VSMC 作为血管中膜的主要构成细胞,其收缩型向合成型的转换是 VR 的始动环节。合成型 VSMC 具有增殖、迁移和分泌 ECM 的能力,能够促

进血管壁增厚和管腔狭窄,最终导致 VR 的发生。研究发现 H19、lncRNA PSR 等多种 lncRNA 通过复杂表观遗传机制调控这一病理过程^[14]。2025 年 Guo 等^[7]首次发现,在血小板源生长因子 BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB) 刺激下,血管细胞中 lncRNA-ITGA2 表达显著上调。其

主要机制是:PDGF-BB 通路上调了不含 POU 结构域的八聚体结合蛋白,后者被招募至 ITGA2 基因座诱导该基因增强子与启动子之间的染色质环化。这一三维结构的改变,特异性激活了 lncRNA-ITGA2 的转录。而此 lncRNA 可能通过调控其宿主基因 ITGA2 编码的整合素 $\alpha 2$ (一种细胞外基质受体)所介导的粘着斑激酶-Src 酪氨酸蛋白激酶信号通路,进而促进 VSMC 的增殖与迁移。该研究发现冠心病患者冠状动脉脉组织中 lncRNA-ITGA2 表达升高约 3.2 倍,与血管狭窄程度呈正相关。这一发现揭示了一种基于染色质三维空间构象变化的基因调控模式——“三维结构调控模式”:通过特定蛋白介导的染色质环化,实现远距离增强子与启动子的空间相互作用,从而特异性调控基因表达。这种染色质的三维结构调控模式为理解 lncRNA 在 VR 中的作用机制提供了全新视角。Yu 等^[15]发现在自发性高血压大鼠主动脉中高表达的 lncRNA PSR 不仅能够作为非编码 RNA 发挥作用,其内部还存在一个可编码新型蛋白质“血管素”(Arteridin)的开放阅读框。研究发现,lncRNA PSR 及其编码的 Arteridin 蛋白均能与转录因子 Y-box 结合蛋白 1 结合并促进其核转位,通过这一共同机制,二者协同抑制 VSMC 收缩蛋白表达,驱动 VSMC 向合成型转换。基因编辑实验证实,特异性抑制 VSMC 中 PSR/Arteridin 的表达可使血管紧张素 II 诱导的 VR 明显缓解。这一发现打破了“lncRNA 不编码蛋白”的传统认知,为血管疾病的治疗提供了新靶点。

此外,在高血压患者血清中水平升高的 lncRNA AK098656 能够直接与 VSMC 特异性收缩蛋白肌球蛋白重链 11 及 ECM 的重要成分纤维连接蛋白 1 结合,通过蛋白质降解降低这些蛋白的水平,从而增加 VSMC 合成表型,合成型 VSMC 从中膜向内膜迁移并异常增殖,是导致血管壁增厚的主要细胞来源^[16]。另一典型代表 lncRNA H19 则在血管损伤后表达上调,其相关机制的研究更为深入。如在小鼠颈动脉结扎模型中,H19 的过表达加剧了新生内膜的形成,这进一步证明了 H19 在血管再狭窄中的作用。其主要机制是 H19 通过与 miR-125a-3p 结合,解除 miR-125a-3p 对 Fms 相关受体酪氨酸激酶 1 (Fms related receptor tyrosine kinase 1, FLT1) 的抑制,促进 FLT1 的表达,从而促进 VSMC 的增殖和迁移^[17]。

综上所述,lncRNA 通过复杂而多样的分子机制,在 VSMC 由收缩型向合成型的病理性表型转换中扮演了核心驱动者的角色。现有研究主要揭示

了四种关键调控模式:经典 ceRNA 机制、直接蛋白质相互作用机制、三维染色质构象调控机制和功能编码小肽机制。这些突破性发现,极大地拓展了我们对 lncRNA 功能边界的认知,为理解 VR 提供了全新视角。靶向这些关键 lncRNA 或其下游通路,为逆转 VSMC 有害表型、防治 VR 提供了极具潜力的新策略。

1.2 lncRNA 调控 EC 功能

EC 是血管壁的主要组成成分,在血管通透性、血流调节、血栓形成、炎症反应和血管生成等过程中发挥着重要作用,功能障碍的 EC 形成结构紊乱的新生血管,并促进病理性内膜增生。值得注意的是,lncRNA 在血管调控中具有环境依赖性。在心肌梗死后的血管新生研究中,lncRNA SNHG15 被证实是促进治疗性血管生成的关键调节因子^[18]。而一项涉及 151 名冠状动脉粥样硬化患者的临床研究证实,lncRNA NORAD 通过上调 G1/S-特异性周期蛋白-D1 抑制 miR-106a 表达促进 EC 的异常增殖与迁移,这加剧了血管内膜的病理性增厚,从而推动 VR 的进展^[19]。位于人类染色体 9p21 遗传易感区域的 lncRNA INK4 基因座中反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 在冠心病患者冠状动脉组织中显著高表达,ANRIL 表达水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关,可作为疾病进展的预测标志物^[20]。其机制是在动脉粥样硬化病理环境下,ANRIL 通过招募 PRC2 催化 H3K27me₃,抑制 INK4b-ARF-INK4a 基因簇 (INK4b-ARF-INK4a locus,位于人染色体 9p21 的基因座,编码 p15^{ink4b}、p14^{ARF} 和 p16^{ink4a} 三种肿瘤抑制蛋白) 表达,从而促进 EC 炎症反应并驱动 EC 向促动脉粥样硬化的病理性表型转换。相反,在氧化应激介导的内皮损伤修复过程中,lncRNA linc00152 则表现出内皮保护作用。lncRNA linc00152 在氧化型低密度脂蛋白处理的脐静脉内皮细胞中表达上调,通过负向调控 miR-4767 维持抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 样蛋白 12 和表皮生长因子受体的表达水平,从而抑制 EC 凋亡、促进其修复性迁移,对维持内皮屏障完整性具有重要意义^[21]。此外,H19 通过吸附 miR-675 促进血管紧张素受体表达,诱导炎症与氧化应激,进而损伤 EC 功能,加剧 VR^[22-23]。

总而言之,lncRNA 作为“环境依赖性双向调节器”是 EC 功能调控中的关键角色。在动脉粥样硬化、缺血再灌注等不同病理背景下,特定 lncRNA 被诱导表达,通过 ceRNA、表观遗传调控等机制,特异性调控 EC 的增殖、迁移、炎症与凋亡等核心功

能。值得注意的是, lncRNA 对 EC 的影响并非单一方向:一部分驱动 EC 向促炎、促增殖的“活化”表型转化,直接加剧内膜增生、VR 进展;而另一部分则在氧化应激等损伤中发挥保护作用,维持内皮完整性。这种功能的双向性提示 lncRNA 构成了内皮功能稳态的精密调节网络,其平衡的打破是内皮功能障碍进而驱动血管疾病的核心环节。靶向特定病理环境下的有害 lncRNA 或补充保护性 lncRNA,有望成为恢复内皮功能、对抗 VR 的新策略。

1.3 lncRNA 调控 ECM 代谢

ECM 过度沉积导致血管壁纤维化是晚期 VR 的特征性改变,多种 lncRNA 参与 ECM 代谢过程。首先,某些 lncRNA 能够促进胶原蛋白等 ECM 成分的过度沉积,导致血管纤维化和僵硬。在人脐静脉内皮细胞中,lncRNA uc003pxg.1 通过吸附 miR-339-5p 上调转化生长因子 $\beta 1$ 、 α 平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的表达,诱导 ECM 沉积^[24]。其次,lncRNA 可以通过影响基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及组织型金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的表达平衡,调控 ECM 的降解与沉积。lncRNA-URIDS 通过与 YTH 结构域家族蛋白 2(YTH domain family protein 2, YTHDF2)结合,增强溶酶体中 YTHDF2 的降解。YTHDF2 经典功能之一是识别 mRNA 上的 N⁶-甲基腺苷修饰并招募降解复合体,或直接抑制 mRNA 的翻译。因此,当 lncRNA-URIDS 促进 YTHDF2 在溶酶体中降解后,YTHDF2 对下游靶 MMP-9 相关 mRNA 的这种负向调控作用被解除,导致 MMP-9 相关 mRNA 的翻译活性得以增强,促进胶原降解^[25]。ANRIL 通过招募 PRC2 复合物催化 H3K27me3 修饰进而沉默 MMP-9 基因,同时上调 TIMP-3 抑制 ECM 降解,促进血管壁纤维化^[26]。母系表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3)可以通过双重抑制机制抑制纤维化,一方面它可以吸附 miR-21 解除其对磷酸酯酶与张力蛋白同源物基因的抑制作用,阻断磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路驱动的纤维化;另一方面它通过与 p53 蛋白的相互作用,上调细胞周期抑制蛋白 p21 表达,抑制 VSMC 增殖和迁移,发挥抗纤维化作用^[27-29]。在纤维化病理过程中,活化的 VSMC 是 ECM 过度沉积的关键效应细胞。其增殖能力的增强直接增加了胶原等纤维化成分的合成,而其迁移则导致这些细胞在组织损伤部位异常聚集。因此,抑制 VSMC 的增殖与迁移,能够从源头上减少 ECM 的产生与积累,这是 MEG3 发挥抗纤维化作用的重要细胞学基础。

不仅在心血管系统,在其他器官的纤维化过程中也观察到类似机制。如在肾脏纤维化研究中发现,系膜细胞中的 lncRNA TTN-AS1 可通过吸附 miR-493-3p 上调叉头框 P2 基因表达,进而诱导 ECM 聚积^[30]。在皮肤瘢痕的研究中发现,lncRNA LSP1P5 过表达能够显著加剧 ECM 的过度沉积,并通过抑制其下游目标基因 CCAAT 增强子结合蛋白 α 表达促进纤维化过程^[31]。这为理解 lncRNA 如何作为上游“开关”控制纤维化进程提供了清晰的范式。

lncRNA 通过一个多层次的调控网络成为调控 ECM 代谢与血管纤维化的“上游开关”。其作用主要贯穿三条核心路径:第一,直接促进胶原等 ECM 成分的合成与沉积;第二,调控关键蛋白 MMP/TIMP 系统的平衡,影响 ECM 的降解;第三,通过调控 VSMC 等效应细胞的活化状态,间接支配 ECM 的生成。这些机制在心脏、肾脏、皮肤等多器官纤维化过程中表现出惊人的保守性,验证了 lncRNA 在纤维化这一共性病理过程中的核心地位。因此,靶向这些关键 lncRNA(如抑制促纤维化的 ANRIL,补充抗纤维化的 MEG3),可能通过同时干预 ECM 的合成与降解实现更为有效的抗血管纤维化治疗。

1.4 lncRNA 调控 VR 的其他关键机制

除了对 VSMC 表型转换、EC 功能及 ECM 的核心调控外,lncRNA 还通过影响血管细胞的衰老、凋亡以及直接调控血管炎症等关键病理过程参与 VR。首先,在调控内皮衰老方面,lncRNA 通过干预细胞周期、氧化应激等通路发挥重要作用。例如,lncRNA PANDA 通过与核因子 E2 相关因子 2 结合阻碍抗氧化基因表达促进 EC 衰老^[32];lncRNA PEG13 通过调节 miR-195,减缓氧化型低密度脂蛋白诱导的脐静脉内皮细胞衰老^[33];lncRNA MALAT1 通过调控自噬发挥对 EC 的保护作用^[34]。其次,在调控 EC 凋亡方面,lncRNA 通过关键信号通路影响内皮完整性。例如,lncRNA GAPLINC 通过抑制 miR-183-5p 与程序性细胞凋亡因子 4(programmed cell death protein 4, PDCD4)启动子区结合,上调 PDCD4 表达,进而诱导 EC 凋亡^[35];lncRNA Gaplinc 可以与特异性蛋白 1 相互作用,通过上调 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)靶基因的表达,促进高脂饮食小鼠 EC 焦亡^[36]。此外,炎症反应与 VR 过程常紧密交织,而 lncRNA 在直接驱动血管炎症及调控免疫细胞功能中扮演着重要角色。如 lncRNA GAS5 能通过促进巨噬细胞向促炎的 M1 型极化影响炎症微环境,而 lncRNA CIITA-

AS1 通过增强巨噬细胞抗原呈递功能驱动动脉粥样硬化斑块的炎症进展^[37-38]。同时, lncRNA MEG8 通过 ceRNA 机制吸附 miR-181a-5p 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α , 在抑制 VSMC 增殖和迁移的同时也抑制其凋亡^[39]; 富集于血管壁的 lncRNA MAP3K4 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (p38 亚基) 通路, 上调细胞间黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子 α 等多种炎症因子表达^[40]; 在人体主动脉样本中, lncRNA HSPA7 既可促进 VSMC 的迁移又可上调炎症因子白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 的分泌和表达^[41]; 在 EC 中, lncRNA MIR181A1HG 可通过激活核因子 κ B (p65 亚基) 通路促进 NLRP3 炎症小体表达^[42]。

综上所述, lncRNA 通过构建复杂的调控网络, 在调控血管细胞衰老、凋亡与直接介导炎症反应等环节中发挥着关键作用。这些机制与经典的 VSMC 表型转换、EC 功能障碍及 ECM 重塑相互交织、协同作用, 共同构成了 VR 的复杂病理网络。因此, 对这些机制的深入理解, 不仅拓展了传统认知框架, 也为多维度、多靶点干预 VR 疾病提供了全新的理论依据和潜在靶点。

2 未来展望与研究挑战

基于 lncRNA 在血管病变中表现出的特异性表达模式, 其作为 VR 早期预警和预后评估的生物标志物展现出显著潜力。如高表达的 lncRNA BACE1-AS 除了与动脉粥样硬化性心血管疾病的发生、程度和预后密切相关, 还与血管老化标志物如脉搏波传导速度和内膜中膜厚度增加密不可分^[43]。尽管 lncRNA 在 VR 中的调控机制研究已取得进展, 但其整体研究仍处于基础探索阶段。值得注意的是, 作为血管壁重要组成部分的血管外膜成纤维细胞, 在应力、炎症等刺激下活化并转化为肌成纤维细胞, 是驱动血管纤维化与病理性重构的关键环节。然而, 与心脏、肺、皮肤等器官的成纤维细胞研究相比, 目前学界对于 lncRNA 在血管外膜成纤维细胞中的特异性调控功能知之甚少, 相关机制研究近乎空白。鉴于磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路等成纤维细胞活化的核心通路在不同器官间具有高度保守性, 且已有研究证实 lncRNA 可在其他组织中间接调节成纤维细胞功能^[44-46]。我们大胆推测, 存在一类血管外膜特异或高表达的 lncRNA, 通过类似的 ceRNA 机制或直接与信号蛋白相互作用精细调控其活化进程。目前的研究主要揭示了

lncRNA 作为 VR 潜在干预节点的理论可能性, 但未来走向临床应用面临一系列根本性挑战。首先, lncRNA 的表达和功能具有高度细胞与组织特异性, 同一 lncRNA 在不同血管细胞中可能功能迥异。如 lncRNA GAS5 在 VSMC 中可促进增殖和去分化, 从而诱导 VR; 而在 EC 中, GAS5 则通过调节 β -连环蛋白活性抑制 EC 增殖与迁移, 进而影响血管新生和修复过程^[47-48]。这要求必须结合单细胞测序等技术在特定病理微环境中解析 lncRNA 的精确功能。其次, 其作用机制极为复杂多元, 涉及转录调控、染色质互作等多个层面, 全面阐明机制仍需整合多组学方法^[49-51]。最后, 任何干预思路均受限于递送技术。目前缺乏能高效、特异靶向病变血管细胞的递送系统, 这是制约其临床转化的首要技术瓶颈。

基于此, 未来研究应更侧重于以下基础方向: (1) 利用新技术在细胞特异性层面深化功能与机制研究; (2) 着力发展适用于血管系统的新型靶向递送工具; (3) 从调控网络层面, 系统识别 VR 中的关键节点。唯有在这些核心问题上取得突破, 方能稳步推动该领域的发展。

[参考文献]

- [1] 高超奇, 孙显东. TMAO 促进血管重构的机制与干预策略进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 1004-1012.
Gao C Q, Sun X D. Advances in the mechanisms of TMAO-induced vascular remodeling and intervention strategies[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(11): 1004-1012.
- [2] Cunha W R, Martin de la Vega M, Rodrigues de Barros P, et al. lncRNAs in vascular senescence and microvascular remodeling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2025, 328(6): H1238-H1252.
- [3] Ma Y, He S, Xie Q, et al. lncRNA: an important regulator of atherosclerosis[J]. Curr Med Chem, 2023, 30(38): 4340-4354.
- [4] 王建涛, 朱庆文, 王宝山. 非编码 RNA 在中耳胆脂瘤中的研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2025, 23(4): 597-602.
Wang J T, Zhu Q W, Wang B S. Progress of research on non-coding RNA in middle ear cholesteatoma[J]. Chin J Otol, 2025, 23(4): 597-602.
- [5] Trotman J B, Abrash E W, Murvin M M, et al. Isogenic comparison of airn and xist reveals core principles of polycomb recruitment by lncRNAs[J]. Mol Cell, 2025, 85(6): 1117-1133.
- [6] Ditzer N, Senoglu E, Kolodziejczyk A, et al. Epigenome

- profiling identifies H3K27me3 regulation of extracellular matrix composition in human corticogenesis[J]. *Neuron*, 2025, 113(18): 2927-2944.
- [7] Guo X, Hou P, Zhang S, et al. Enhancer-associated lncRNA-ITGA2 promotes vascular remodeling through ITGA2[J]. *Circ Res*, 2025, 136(12): 1610-1628.
- [8] Yang Q H, Fu Y Q, Feng W L, et al. LncRNA-MALAT1 promotes triple-negative breast cancer progression and function as ceRNA to target REEP5 by sponging miR-106a-5p[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 159.
- [9] Wan K, Zhou Q, Feng R, et al. Construction of a HSC activation-related lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA regulatory network reveals potential molecules involved in liver fibrosis[J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1640326.
- [10] Li D, Wang X, Miao H, et al. The lncRNA MIR99AHG directs alternative splicing of SMARCA1 by PTBP1 to enable invadopodia formation in colorectal cancer cells[J]. *Sci Signal*, 2023, 16(803): eadh4210.
- [11] Yao J, Du Y, Liu J, et al. Hypoxia related long non-coding RNAs in ischemic stroke[J]. *Noncoding RNA Res*, 2021, 6(4): 153-158.
- [12] Ballesio F, Pepe G, Ausiello G, et al. Human lncRNAs harbor conserved modules embedded in different sequence contexts[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(4): 1257-1270.
- [13] 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.
- Luo J W, Liu M, Li M, et al. The emerging role of lncRNA-mediated ceRNA regulatory networks in atherosclerosis-associated endothelial dysfunction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(2): 169-177.
- [14] 余皓, 冯松林, 施森. 长链非编码 RNA H19 调节微小 RNA 影响腹主动脉瘤形成的潜在机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 37-41.
- Yu H, Feng S L, Shi S. Potential mechanism of long non-coding RNA H19 regulating microRNA and influencing abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 37-41.
- [15] Yu J, Wang W, Yang J, et al. LncRNA PSR regulates vascular remodeling through encoding a novel protein arteridin[J]. *Circ Res*, 2022, 131(9): 768-787.
- [16] Jin L, Lin X, Yang L, et al. AK098656, a novel vascular smooth muscle cell-dominant long noncoding RNA, promotes hypertension[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 262-272.
- [17] Jiang R, He X, Chen W, et al. LncRNA H19 facilitates vascular neointima formation by targeting miR-125a-3p/FLT1 axis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(10): 1437-1445.
- [18] Liang X, Liu S, Liu G, et al. LncRNA SNHG15 promotes angiogenesis and improves cardiac repair after myocardial infarction through miR-665-mediated KDR expression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 211.
- [19] He T, Pu J, Ge H, et al. Elevated circulating lncRNA NORAD fosters endothelial cell growth and averts ferroptosis by modulating the miR-106a/CCND1 axis in CAD patients[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 24223.
- [20] Ouyang S, Zhou Z, Liu H, et al. LncRNA-mediated modulation of endothelial cells: novel progress in the pathogenesis of coronary atherosclerotic disease[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(10): 1251-1264.
- [21] 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.
- [22] Su H, Xu X, Yan C, et al. LncRNA H19 promotes the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells through AT1R via sponging let-7b in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 254.
- [23] Zhang R, Zhou J, Zhao M. Long noncoding RNA H19 regulates the foam cell formation of vascular smooth muscle cells by inhibiting microRNA-107 to activate the CD40/CD40L pathway[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2025, 55(2): 247-258.
- [24] Li P, Wang F, Yue A, et al. LncRNA uc003pxg. 1 interacts with miR-339-5p promote vascular endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis[J]. *Korean Circ J*, 2025, 55(5): 440-455.
- [25] Wu Y, Wu X, Wang J, et al. Fibroblast-derived extracellular vesicle-packaged long noncoding RNA upregulated in diabetic skin enhances keratinocyte MMP-9 expression and delays diabetic wound healing[J]. *Lab Invest*, 2023, 103(3): 100019.
- [26] Chen Y, Chen Y, Yu X Q, et al. Expression profiles of lncRNAs, miRNAs, and mRNAs and interaction analysis indicate their potential involvement during testicular fusion in *Spodoptera litura*[J]. *Genomics*, 2024, 116(1): 110758.
- [27] Lv D, Bi Q, Li Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cell migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by regulating the miR-21-5p/PTEN axis[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 191.
- [28] Xu G, Meng L, Yuan D, et al. [Retracted] MEG3/miR-21 axis affects cell mobility by suppressing epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2024, 52(4): 140.
- [29] Huang X, Zhang W, Pu F, et al. LncRNA MEG3 pro-

- motes chemosensitivity of osteosarcoma by regulating anti-tumor immunity via miR-21-5p/p53 pathway and autophagy[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(2): 531-541.
- [30] Jia L, Wang W, Liu H, et al. LncRNA TTN-AS1 exacerbates extracellular matrix accumulation via miR-493-3p/FOXP2 axis in diabetic nephropathy[J]. *J Genet*, 2022, 102(1): 11.
- [31] Gu S, Huang X, Luo S, et al. Targeting the nuclear long noncoding transcript LSP1P5 abrogates extracellular matrix deposition by trans-upregulating CEBPA in keloids[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(6): 1984-1999.
- [32] 叶静如, 粟其欣, 谢剑君. 长链非编码 RNA 在血管内皮衰老中的研究进展[J]. *岭南心血管病杂志*, 2025, 31(2): 206-210.
- Ye J R, Su Q X, Xie J J. Research progress of long non-coding RNA in vascular endothelial senescence[J]. *South China J Cardiovasc Dis*, 2025, 31(2): 206-210.
- [33] Huang Q, Zhou H, Yu S. Long non-coding RNA PEG13 regulates endothelial cell senescence through the microRNA-195/IRS1 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(6): 584.
- [34] Wang S, Han X, Mao Z, et al. MALAT1 lncRNA induces autophagy and protects brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation by binding to miR-200c-3p and upregulating SIRT1 expression[J]. *Neuroscience*, 2019, 397: 116-126.
- [35] Pan J, Wang B, Pu X, et al. lncRNA GAPLINC regulates vascular endothelial cell apoptosis in atherosclerosis[J]. *Arch Med Sci*, 2023, 20(1): 216-232.
- [36] Tang Y, Yan J H, Ge Z W, et al. LncRNA gaplinc promotes the pyroptosis of vascular endothelial cells through SP1 binding to enhance NLRP3 transcription in atherosclerosis[J]. *Cell Signal*, 2022, 99: 110420.
- [37] Zhu X, Sun Y, Yu Q, et al. Exosomal lncRNA GAS5 promotes M1 macrophage polarization in allergic rhinitis via restraining mTORC1/ULK1/ATG13-mediated autophagy and subsequently activating NF- κ B signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110450.
- [38] Xie Y, Wu Q, Jia Y, et al. Enhanced antigen presentation by macrophages promotes human atherosclerosis progression; therapeutic implications[J]. *Eur Heart J*, 2026, 47(28): 3736-3755.
- [39] Zhang B, Dong Y, Zhao Z. LncRNA MEG8 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis by targeting PPAR α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(1): 171-176.
- [40] Zhou H, Simion V, Pierce J B, et al. LncRNA-MAP3K4 regulates vascular inflammation through the p38 MAPK signaling pathway and cis-modulation of MAP3K4[J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21133.
- [41] Ann S J, Bang H, Lee C J, et al. LncRNA HSPA7 in human atherosclerotic plaques sponges miR-223 and promotes the proinflammatory vascular smooth muscle cell transition[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(12): 1842-1849.
- [42] Ni H, Ge Y, Zhuge Y, et al. LncRNA MIR181A1HG deficiency attenuates vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2025, 136(8): 862-883.
- [43] Bampatsias D, Mavroidis I, Tual-Chalot S, et al. Beta-secretase-1 antisense RNA is associated with vascular ageing and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(11): 1932-1942.
- [44] Bu W, Fang F, Zhang M, et al. Long non-coding RNA uc003jox.1 promotes keloid fibroblast proliferation and invasion through activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Craniofac Surg*, 2023, 34(2): 556-560.
- [45] Rong R, Yuan T, Yan Z, et al. LncRNA NAV2-AS2 is critical for fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 306(Part 1): 141400.
- [46] Luo H, Zhao L, Ou Z, et al. Novel lncRNA LNC_000113 drives the activation of pulmonary adventitial fibroblasts through modulating PTEN/Akt/FoxO1 pathway[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(6): 262.
- [47] Maguire E M, Xiao Q. Noncoding RNAs in vascular smooth muscle cell function and neointimal hyperplasia[J]. *FEBS J*, 2020, 287(24): 5260-5283.
- [48] Le T, He X, Huang J, et al. Knockdown of long noncoding RNA GAS5 reduces vascular smooth muscle cell apoptosis by inactivating EZH2-mediated RIG-I signaling pathway in abdominal aortic aneurysm[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 466.
- [49] Abdar Esfahani M, Servatian N, Al-Athari A J H, et al. The epigenetic revolution in hematology: from benchside breakthroughs to clinical transformations[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 230.
- [50] Statello L, Guo C J, Chen L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118.
- [51] Ci Y, Zhang Y, Zhang X. Methylated lncRNAs suppress apoptosis of gastric cancer stem cells via the lncRNA-miRNA/protein axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 51.

(此文编辑 许雪梅)