

• 继续教育 •

# 长链非编码 RNA 在冠状动脉慢性完全闭塞病变的应用展望\*

尹亮<sup>1</sup> 甘露<sup>2</sup> 史博群<sup>1</sup> 刘德敏<sup>1</sup> 谷国强<sup>1</sup>

**[提要]** 冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)已成为冠心病介入治疗中的热点之一。寻找敏感并特异的外周生物标志物,用于高危 CTO 人群的早期筛查,将有助于该疾病的预测和治疗。近年来研究表明,长链非编码 RNA 被认为是心血管危险因素和细胞功能的重要调节因子,因此其可能是 CTO 诊断和预后评估的重要指标之一。本文旨在对长链非编码 RNA 与 CTO 发生发展的关系,以及长链非编码 RNA 在 CTO 中潜在的应用价值进行综述。

**[关键词]** 慢性完全闭塞病变;长链非编码 RNA;冠心病

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.017

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Application prospect of long non-coding RNA in chronic total occlusion

YIN Liang<sup>1</sup> GAN Lu<sup>2</sup> SHI Boqun<sup>1</sup> LIU Demin<sup>1</sup> GU Guoqiang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University and Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang, 050000, China;<sup>2</sup>Emergency Medical Laboratory & Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University)  
Corresponding author: GU Guoqiang, E-mail: guguoqiang72@163.com

**Summary** Chronic total occlusion(CTO) has become one of the hotspots in interventional treatment of coronary artery disease. We look for sensitive and specific peripheral blood biomarkers for the early screening of high-risk CTO population, which will help the prediction and treatment of the disease. Recent studies have shown that long non-coding RNA(lncRNA) is considered to be an important regulator of cardiovascular risk factors and cell function, so it may be one of the important indicators for the diagnosis and prognostic assessment of CTO. This article reviews the relationship between lncRNA and the development of CTO, as well as the potential application value of lncRNA in CTO.

**Key words** chronic total occlusion; long non-coding RNA; coronary artery disease

冠状动脉慢性完全闭塞病变(chronic total occlusion,CTO)是指冠状动脉完全闭塞,同时其闭塞时间大于3个月的病变。在临床实践中,约20%冠心病患者通过冠状动脉造影术后被证实是CTO<sup>[1]</sup>。目前CTO的介入治疗依然具有挑战性,相较于其他病变,该类型病变手术成功率低,手术并发症高且预后不佳<sup>[2]</sup>。因此寻找参与CTO发生发展的分子学标志物,不仅在高危CTO患者早期诊断中意义重大,而且在CTO病变的治疗和预后评估中也至关重要。

人类大约99%的基因组不编码蛋白质,但绝大多数基因在转录上具有高度的活跃性,其中非编

码RNA(non-coding RNA,ncRNA)在人类基因中发挥了巨大的作用<sup>[3]</sup>。早在1993年研究发现了第一个与信使RNA(mRNA)相互作用的短链非编码转录因子,随后发现这些微小RNAs(miRNAs)通过结合3'非编码区(3'-UTR)指导沉默复合物导致mRNA降解或抑制翻译<sup>[4]</sup>。这项研究后ncRNA快速成为各个学科研究的“明星分子”。学者们根据ncRNA长度将其分为短链非编码RNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)。本文旨在对lncRNA与CTO发生发展的关系,以及lncRNA在CTO中潜在的应用价值进行综述。

### 1 lncRNA 的特征与功能

现研究通常将长度超过200核苷酸的ncRNA称为lncRNA。迄今为止,大多数lncRNA都是由RNA聚合酶II转录生成的。因此lncRNA有一个5'甲基鸟苷帽的头端和一个3'聚合酶A的尾巴结构。由于lncRNA缺乏一个开放阅读框架,所以其缺乏对蛋白质进行编码的能力<sup>[5]</sup>。根据lncRNA

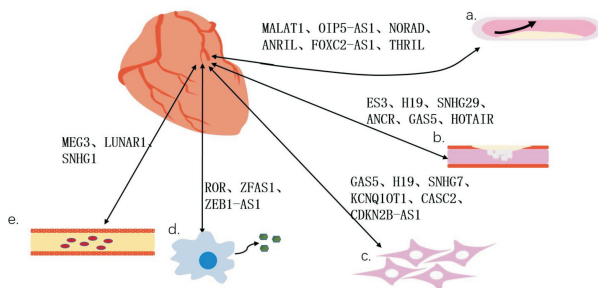
\*基金项目:河北省自然科学基金项目(No: H2018206066; H2020206409);中国心血管健康联盟—心馨—默克心血管科研基金(No:2017-CCA-xinxin merck fund-0011)  
<sup>1</sup>河北医科大学第二医院 河北省心脑血管病研究所心内科(石家庄,050000)  
<sup>2</sup>四川大学华西医院急诊医学研究室 & 急诊科  
通信作者:谷国强,E-mail:guguoqiang72@163.com

与蛋白质编码基因的位置关系, lncRNA 大致分为以下几类<sup>[6]</sup>: ①正义 lncRNA; ②反义 lncRNA; ③内含子 lncRNA; ④双向 lncRNA; ⑤长基因间 ncRNA; ⑥增强子 RNA。

既往学者认为 lncRNA 是无功能的核酸, 但目前对 lncRNA 的研究表明: 它们往往位于细胞核内。lncRNA 一方面通过将染色质修饰酶引入特定的基因组位点来激活或抑制基因表达, 另一方面也可以作为媒介将转录因子与基因组靶基因分离, 抑制基因转录<sup>[7]</sup>。

## 2 lncRNA 与 CTO 发生发展的关系

CTO 主要的病理改变包括钙盐沉积、纤维帽形成、炎性细胞浸润、侧支微血管形成等。所以大多数 CTO 的阻塞部位通常由粥样斑块、钙化组织、疏松或致密纤维组织和局灶性浸润的淋巴细胞组成, 并伴有新血管形成。lncRNA 可以通过多种机制来抑制或激活基因的表达, 进而改变自身的表型<sup>[8]</sup>。因此推测 lncRNA 可能通过抑制动脉粥样硬化的进展, 减少斑块的钙化和纤维化, 调整不适的炎症, 促进侧支的发育等机制在 CTO 发生发展中发挥重要作用(图 1)。



a: 冠状动脉粥样斑块形成; b: 动脉钙化; c: 心肌纤维化; d: 炎性因子释放; e: 新生侧支血管。

图 1 lncRNA 参与 CTO 病理改变示意图

Figure 1 Schematic diagram of lncRNA involve in pathological changes of CTO

### 2.1 lncRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由多种因素共同作用下产生的慢性炎症反应。其病理过程包括内皮细胞损伤、内膜脂质沉积、血小板和单核细胞黏附、平滑肌纤维和胶原纤维的侵袭和增殖以及泡沫细胞的形成<sup>[9]</sup>。通过调节 AS 病理过程可以极大程度改善 CTO 冠脉斑块的负荷, 为后续血管开通提供坚实的基础。

既往研究发现多种 lncRNAs 均可调节内皮细胞功能或平滑肌细胞功能。lncRNA 肺腺癌转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是第一个被鉴定与肺癌相关联的 lncRNA, 其在大血管和微血管的内皮细胞

均有表达。进一步研究发现在高糖诱导的人类脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelium cell, HUVEC)中 MALAT1 表达上调, 而 HUVEC 敲除 MALAT1 会抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 进而抑制 HUVEC 的凋亡。并且 MALAT1 与 NF- $\kappa$ B 相互作用, 抑制了 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性, 从而降低了炎性细胞因子活性, 如: 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)<sup>[10]</sup>。Zhang 等<sup>[11]</sup> 在氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)介导的 HUVEC 模型中发现 lncRNA 相互作用蛋白 5 反义转录 1 (opa-interacting protein 5 antisense transcript 1, OIP5-AS1) 以分子海绵抑制 miR-320a 并增加 ox-LDL 受体 1 表达, 提高 HUVEC 的存活率和促进 LDL 的释放, 最终加速了 AS 的进展, 而敲除 OIP5-AS1 具有相反的效应。Bian 等<sup>[12]</sup> 发现敲除 lncRNA DNA 损伤激活的非编码 RNA (noncoding RNA activated by DNA damage, NORAD) 使内皮细胞 G0/G1 期停滞, 进而导致 HUVEC 衰老及凋亡。进一步研究发现 NORAD 自身通过 NF- $\kappa$ B 和 p53-p21 信号通路抑制 AS 形成。Liu 等<sup>[13]</sup> 研究发现 lncRNA INK4 位点反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 高表达与 IL-10 和单核细胞趋化蛋白 1 等细胞因子释放相关, 而这两者是内皮细胞功能的标志物。ANRIL 通过转化生长因子  $\beta$  受体 1 (transforming growth factor- $\beta$  receptor 1, TGF- $\beta$ R1)/Smad 通路抑制 miR-let-7b 调节 HUVEC 功能, 而内皮细胞作为 AS 进展过程中的基础细胞, 其功能的改变可影响 AS 的进展。总体而言, 这里提到一些新的研究证据再次强调了 lncRNA 在内皮功能调节中的重要作用, 而且主要集中在 HUVEC 模型中。Wang 等<sup>[14]</sup> 研究发现 lncRNA 叉头盒蛋白 C2-AS1 (Forkhead box protein C2-AS1, FOXC2-AS1) 作为内源性海绵抑制 miR-1253 表达并增加下游 FOXF1 基因表达, 促进平滑肌增殖并抑制其凋亡。Qi 等<sup>[15]</sup> 发现冠心病患者循环中 lncRNA 肿瘤坏死因子相关和 HNRNPL 相关免疫调节性 lncRNA (TNF-related and HNRNPL-related immunoregulatory lncRNA, THRIL) 定量与 Gensini 评分呈正相关。这项研究极大程度说明循环中 THRIL 定量足够高时, 可早期诊断 CTO 患者。研究机制发现 THRIL 可能抑制 miR-125b 并上调足细胞标志蛋白而加速 AS 的进展<sup>[16]</sup>。据此可推测 THRIL 抑制剂可能是治疗 CTO 潜在手段。因此, lncRNA 主要通过调控内皮细胞或平滑肌细胞的功能影响 AS 进展, 进而可以延缓 CTO 发展。

## 2.2 lncRNA 与钙化

一项纳入 1294 例 CTO 患者的队列研究中发现 CTO 合并动脉钙化 (arterial calcification, AC) 患者占总体 19.9%, 而 AC ( $HR 1.61, 95\% CI: 1.07 \sim 2.42, P = 0.023$ ) 是老年 ( $>65$  岁) CTO 患者组主要不良心血管事件的独立预测因子<sup>[17]</sup>。AC 的病理基础是血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 向成骨细胞分化, 其特征是骨蛋白的显著表达, 如 runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 和骨形成蛋白 2 (BMP-2)<sup>[18]</sup>。

现研究发现部分 lncRNAs 对 AC 起到促进作用。如: lncRNA ES3、lncRNA H19 和 lncRNA 核仁小 RNA 宿主基因 29 (small nucleolar host gene 29, SNHG29)。lncRNA ES3 直接抑制 miR-34c-5p 表达, 并增强下游 B 淋巴细胞瘤-2 调节因子 (Bcl-2 modifying factor, BMF) 表达加重 VSMC 的钙化。Liu 等<sup>[19]</sup> 在甘油磷酸酯诱导的 VSMC 钙化模型中, 发现通过细胞转染技术过表达 lncRNA H19 可导致 p38、p44/42 上调, 而 p38、p44/42 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路的关键因子。进一步研究发现: lncRNA H19 通过 MAPK 通路调控 Runx2 蛋白的表达, 促进了甘油磷酸酯诱导的 VSMC 钙化。Huang 等<sup>[20]</sup> 发现 lncRNA SNHG29 直接抑制 miR-200b-3p 表达并激活  $\alpha$ -Klotho/成纤维生长因子受体 1/成纤维生长因子 23 ( $\alpha$ -Klotho/fibroblast growth factor receptor/fibroblast growth factor,  $\alpha$ -Klotho/FGFR1/FGF23) 通路促进 VSMC 钙化。

另外, 一些 lncRNAs 对 AC 起到抑制作用。如: lncRNA 抗分化非编码 RNA (anti-differentiation non-coding RNA, ANCR)、lncRNA 生长停滞特异基因 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5)、lncRNA 同源异型盒基因转录反义基因间 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)。ANCR 是一个单一的 855 碱基对 lncRNA。ANCR 通过降低 Runx2、BMP-2 和钙化结节蛋白的表达, 从而抑制 VSMC 向成骨细胞分化和钙化。与此同时, ANCR 可显著上调 LC3 和自噬蛋白 5 的表达, 表明其还可通过自噬作用抑制 VSMC 向成骨分化, 从而延缓 AC 的发展。Chang 等<sup>[21]</sup> 研究发现 lncRNA GAS5 海绵化吸附 miR-26b-5p 增加同源磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达, 减缓 VSMC 的成骨分化和钙化。lncRNA HOTAIR 是一种长 2.2 kb 的非编码 RNA, 最初被发现调节 HOX 基因 (一类专门调控生物形体的基因) 表达。进一步研究发现 HOTAIR 抑制成骨基因 (ALP、Runx2 和 Bglap) 的表达。并且 HOTAIR 通过抑制 Wnt/

$\beta$ -Catenin 信号通路抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化<sup>[22]</sup>。以上研究为 CTO 合并 AC 提供了新的治疗思路。但就目前而言, CTO 合并 AC 的相关性研究过少, 需要进一步探究其内在机制。

## 2.3 lncRNA 与纤维化

心肌成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 是心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 过程的主要参与者, 负责调节细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的合成和降解。CTO 患者心肌细胞长期处于缺氧状况, 活化的 CFs 增殖分化为分泌收缩蛋白的肌成纤维细胞, 从而导致心肌细胞内 ECM 积累。而 ECM 的过度沉积可增加心肌硬度, 使心功能恶化, 影响心电传导, 是心力衰竭和心律失常的常见危险因素<sup>[23]</sup>。然而, 目前 CTO 合并 MF 具体机制尚不清楚, 缺乏有效的治疗方案, lncRNA 的研究为 MF 开辟了一个崭新的领域。

lncRNA 参与 MF 的调控。一方面某些 lncRNAs 通过诱导 CFs 增殖及分化, 从而加速 MF 的进程。lncRNA GAS5 是控制细胞增殖和发育的重要因子, 在 MF 组织和激活的 CFs 中 GAS5 的表达降低, 而 GAS5 降低可促进 CFs 的增殖活化。进一步研究发现在 MF 组织中, 与凋亡相关的蛋白 [半胱天冬酶 1 (Caspase 1)、Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 和 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyl transferase 1, DNMT1)] 的表达增加, 而 GAS5 的表达减少。lncRNA GAS5 的 DNMT1 甲基化沉默可导致 CFs 凋亡并激活 NLRP3 蛋白, 从而促进 MF<sup>[24]</sup>。lncRNA H19 位于人类第 11 号染色体端粒区域附近, 是目前已知的最著名的印迹基因之一。在心肌梗死小鼠模型中, H19 过表达抑制 miR-22-3p, 并上调赖氨酸 K 特异性去甲基酶 3A (lysine K-specific demethylase 3A, KDM3A) 的表达从而减轻小鼠急性心肌梗死后 MF, 显著减少心肌梗死面积, 改善心脏功能。转染 siH19 的 CFs 中, KDM3A 的 mRNA 和蛋白表达均被抑制, 其抑制剂则可恢复 KDM3A 的表达<sup>[25]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup> 在小鼠心肌梗死模型中发现, miR-34-5p 是核仁小 RNA 宿主基因 7 (Small Nucleolar RNA Host Gene 7, SNHG7) 的靶点, 而 ROCK1 是 miR-34-5p 靶基因, ROCK1 的上调促进了 CFs 的增殖及转化。lncRNA SNHG7 以海绵分子吸附 miR-34-5p, 促进 ROCK1 mRNA 表达, 加速 MF。与之相反, SNHG7 沉默可减缓胶原蛋白沉积并改善心脏功能。在阿霉素诱导的心力衰竭小鼠模型中, lncRNA KCNQ1 重叠转录本 1 (KCNQ1 overlapping transcript, KCNQ1OT1) 水平升高, 其过表达提高肉瘤融合 (fused in sarcoma, FUS) 蛋白水平和促进心肌细胞凋亡, 而敲除 KCNQ1OT1 显著降低了 FUS 蛋白水平, 同时降低心力衰竭小鼠的胶

原沉积和MF。因此,KCNQ1OT1/FUS信号通路促进心肌细胞凋亡及MF的进展<sup>[27]</sup>。

另一方面,某些lncRNAs通过干预ECM的积累,进而影响MF发展。Zhang等<sup>[28]</sup>在研究糖尿病肾病时发现,lncRNA癌症易感性候选物2(cancer susceptibility candidate 2, CASC2)通过miR-133b/叉头框P1(forkhead box P1,FOXP1)通路抑制高糖诱导的人系膜细胞(human glomerular mesangial cells, HGMC)增殖、ECM积累和氧化应激。与此同时,Li等<sup>[29]</sup>在HGMC模型中发现lncRNA细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂2B反义RNA 1(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1,CDKN2B-AS1)过表达会抑制miR-424-5p表达,增强下游高迁移率族蛋白A2抗体(high mobility group AT hook 2,HMGA2)表达,最终促进ECM的积累。而敲除CDKN2B-AS1可明显抑制ECM的积累。由此可见,lncRNA可能成为CTO患者治疗靶点和预后的评价指标,但目前相关研究鲜有报道,还需要更多与CTO直接相关的实验深入研究。

#### 2.4 lncRNA与炎症

CTO患者冠状动脉绝大多数处于长期缺氧状态,而缺氧毋庸置疑的干扰了局部细胞的微环境,导致心肌及血管细胞缺血缺氧甚至死亡,机体为清除细胞碎片,代偿性出现炎症级联反应,导致活性氧的产生明显增加。失调的炎症期延长对受损心肌产生不利影响,导致心肌细胞死亡和MF<sup>[30]</sup>。因此控制炎症反应是CTO患者的治疗与预后至关重要的环节。

Liang等<sup>[31]</sup>构建人类心肌细胞(human cardiomyocytes, HCM)缺氧/复氧(Hypoxia/Reoxygenation, H/R)模型,发现H/R诱导的HCM中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等炎症因子高表达,其机制是lncRNA重编程调节物(regulator of reprogramming, ROR)通过抑制miR-124-3p表达而增强炎症因子表达。相反,抑制或敲除ROR可增强miR-124-3p抗炎反应的作用。有研究表明,lncRNA ZNFX1反义RNA1(ZNFX1 antisense RNA 1, ZFAS1)在ox-LDL诱导单核细胞模型中,其过表达同样增加了TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等炎症因子。这可能是ZFAS1海绵吸附miR-654-3p,并上调下游ADAM10和RAB22A等基因,促进炎症因子的释放<sup>[32]</sup>。lncRNA E盒锌指蛋白1基因反义1(zinc finger E-box binding homeobox 1 gene-antisense 1, ZEB1-AS1)是ox-LDL诱导的内皮细胞损伤和凋亡的关键分子。Hua等<sup>[33]</sup>发现ox-LDL诱导的内皮细胞通过上调ZEB1-AS1促进炎症反应及氧化应激。ZEB1-AS1可海绵化吸附miR-942并上调高迁移率族蛋白B(high mobility group box 1,

HMGB1)表达参与ox-LDL诱导炎症反应。既往研究表明,lncRNA可以通过多种途径激活炎症反应,在缺血相关心脏炎症反应中发挥重要作用,对炎症的控制是CTO诊疗中的价值显而易见,但目前调控机制研究尚少,仍需更加深入的研究提供证据。

#### 2.5 lncRNA与新生血管

CTO中侧支循环的建立与存活心肌密切相关。研究发现在完全闭塞的冠状动脉中,发育良好的侧支血流可能比未闭塞但狭窄的血管更粗大,更具有临床意义。不同CTO患者的冠状动脉侧支程度也有很大差异,良好的侧支循环可作为心肌缺血区域的血管桥梁,改善CTO引起的心肌缺血<sup>[34]</sup>。

既往已有学者在lncRNA调控血管生成方面做出了巨大贡献。Xu等<sup>[35]</sup>研究表明lncRNA母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)是血管生成的重要调控分子,过表达MEG3海绵化吸附miR-147下调细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)的表达,进而抑制微血管内皮细胞的生长、迁移和成管能力。因此MEG3可能成为调控新生血管生成的新靶点。白血病诱导的非编码激活因子RNA-1(leukemia-induced noncoding activator RNA-1, LUNAR1)是一种受Notch信号调控的特异性ICAM的lncRNA。研究表明LUNAR1不仅能增强胰岛素样生长因子受体-1的表达,还能促进血管生成,提高细胞存活率<sup>[36]</sup>。Lu等<sup>[37]</sup>发现CTO患者LUNAR1与微血管生成直接相关,循环中LUNAR1水平与冠状动脉侧支发育程度及Rentrop分级均呈正相关。Zhang等<sup>[38]</sup>的研究表明lncRNA核仁小RNA宿主基因1(small nucleolar host gene, SNHG1)通过miR-196b/MAPK6信号通路促进血管生成,保护内皮细胞。研究还进一步证实了MAPK6是miR-196a的功能靶基因,而MAPK6促进血管生成,维持VSMC的生理状态。基于上述研究结果,这些lncRNAs不仅可以提示CTO侧支的发育程度以及病变的严重程度,还有望通过靶向治疗促进CTO侧支的发育,这将对临床诊疗发挥重大意义。

#### 3 结语与展望

目前lncRNA作为心血管疾病生物标志物的研究尚处于探索阶段,多项数据来源于离体细胞或动物实验研究。但是综合lncRNA在CTO相关病理特征包括动脉粥样斑块、钙化、心肌纤维化、炎症因子释放、新生血管等研究数据的累积,加之目前实验室对lncRNA检测的特异度及灵敏度不断提高,lncRNA在CTO病变的诊断、治疗及预后方面的应用前景还是十分值得期待。

#### 参考文献

[1] Koelbl CO, Nedeljkovic ZS, Jacobs AK. Coronary

- chronic total occlusion(CTO): a review[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2018, 19(1): 33-39.
- [2] 李小波,高晓飞,邵明学,等.血管内超声与冠状动脉造影引导药物洗脱支架植入治疗慢性完全闭塞性病变:5年随访结果[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(7): 604-607.
- [3] Poller W, Dimmeler S, Heymans S, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(29): 2704-2716.
- [4] Kreutzer FP, Fiedler J, Thum T. Non-coding RNAs: key players in cardiac disease[J]. *J Physiol*, 2020, 598(14): 2995-3003.
- [5] Sallam T, Sandhu J, Tontonoz P. Long noncoding RNA discovery in cardiovascular disease: decoding form to function[J]. *Circ Res*, 2018, 122(1): 155-166.
- [6] Cao Q, Guo Z, Yan Y, et al. Exosomal long noncoding RNAs in aging and age-related diseases[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1846-1856.
- [7] 丁向阳,余再新.长链非编码RNA参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(6): 573-578.
- [8] 廖江铨,刘咏梅,王阶. lncRNA与miRNA相互调控作用及与心血管病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(3): 234-237.
- [9] Tan J, Liu S, Jiang Q, et al. LncRNA-MIAT increased in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 6280194.
- [10] Gong YP, Zhang YW, Su XQ, et al. Inhibition of long noncoding RNA MALAT1 suppresses high glucose-induced apoptosis and inflammation in human umbilical vein endothelial cells by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(6): 669-675.
- [11] 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.
- [12] Bian W, Jing X, Yang Z, et al. Downregulation of LncRNA NORAD promotes Ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6385-6400.
- [13] Liu X, Li S, Yang Y, et al. The lncRNA ANRIL regulates endothelial dysfunction by targeting the let-7b/TGF- $\beta$ R1 signalling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 2058-2069.
- [14] Wang YQ, Xu ZM, Wang XL, et al. LncRNA FOXC2-AS1 regulated proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell through targeting miR-1253/FOXF1 axis in atherosclerosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3302-3314.
- [15] Qi H, Shen J, Zhou W, et al. Up-regulation of long non-coding RNA THRIL in coronary heart disease: Prediction for disease risk, correlation with inflammation, coronary artery stenosis, and major adverse cardiovascular events[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5): e23196.
- [16] Li X, Yao N, Zhang J, et al. MicroRNA-125b is involved in atherosclerosis obliterans in vitro by targeting podocalyxin[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 561-568.
- [17] Guo L, Lv H, Zhong L, et al. Comparison of long-term outcomes of medical therapy and successful recanalisation for coronary chronic total occlusions in elderly patients: a report of 1,294 patients[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(6): 586-595.
- [18] Zhang X, Chen J, Meng Q, et al. The protective effects of long non-coding RNA-ANCR on arterial calcification[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(4): 421-431.
- [19] Liu F, Yang XC, Chen ML, et al. LncRNA H19 Runx2 axis promotes VSMCs transition via MAPK pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(4): 1338-1347.
- [20] Huang C, Zhan JF, Chen YX, et al. LncRNA-SNHG29 inhibits vascular smooth muscle cell calcification by downregulating miR-200b-3p to activate the  $\alpha$ -Klotho/FGFR1/FGF23 axis[J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155243.
- [21] Chang Z, Yan G, Zheng J, et al. The lncRNA GAS5 inhibits the osteogenic differentiation and calcification of human vascular smooth muscle cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(1): 86-95.
- [22] Shen JJ, Zhang CH, Chen ZW, et al. LncRNA HO-TAIR inhibited osteogenic differentiation of BMSCs by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7232-7246.
- [23] Hara H, Takeda N, Komuro I. Pathophysiology and therapeutic potential of cardiac fibrosis[J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 13.
- [24] She Q, Shi P, Xu SS, et al. DNMT1 methylation of LncRNA GAS5 Leads to cardiac fibroblast pyroptosis via affecting NLRP3 axis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 1065-1076.
- [25] Zhang BF, Jiang H, Chen J, et al. LncRNA H19 ameliorates myocardial infarction-induced myocardial injury and maladaptive cardiac remodelling by regulating KDM3A[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 1099-1115.
- [26] Wang J, Zhang S, Li X, et al. LncRNA SNHG7 promotes cardiac remodeling by upregulating ROCK1 via sponging miR-34-5p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10441-10456.
- [27] Lai L, Xu Y, Kang L, et al. LncRNA KCNQ10T1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by targeting FUS in heart failure[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104480.
- [28] Zhang XL, Zhu HQ, Zhang Y, et al. LncRNA CASC2 regulates high glucose-induced proliferation, extracellular matrix accumulation and oxidative stress of human mesangial cells via miR-133b/FOXP1 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 802-812.
- [29] Li Y, Zheng LL, Huang DG, et al. LncRNA CD-KN2B-AS1 regulates mesangial cell proliferation and extracellular matrix accumulation via miR-424-5p/HMGA2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109622.

# 恶性肿瘤相关性心房颤动的研究现状

陈雨卉<sup>1</sup> 王运松<sup>1</sup> 夏云龙<sup>1</sup>

**[摘要]** 流行病学研究表明,恶性肿瘤患者发生心房颤动(房颤)的风险高于一般人群。相对于传统房颤的发病机制,合并恶性肿瘤的房颤存在一些与肿瘤环境及治疗相关的特殊机制。由于恶性肿瘤合并房颤患者的出血与栓塞风险难以平衡,如何处理合并恶性肿瘤的房颤已成为当前肿瘤心脏病学中的热点问题。本文主要就恶性肿瘤相关性房颤的流行病学、发病机制以及治疗等方面进行归纳探讨。

**[关键词]** 恶性肿瘤;心房颤动;流行病学

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.018

**[中图分类号]** R730;R541.75 **[文献标志码]** A

## Research progress of malignant tumor-associated atrial fibrillation

CHEN Yuhui WANG Yunsong XIA Yunlong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China)

Corresponding author: XIA Yunlong, E-mail: yunlong\_xia@126.com

**Summary** Many epidemiological studies have shown that the risk of atrial fibrillation(AF) in patients with malignant tumor is higher than that in the general population. Compared with the traditional pathogenesis of AF, AF with malignant tumor has some special mechanisms related to tumor environment and treatment. Because malignant tumor will increase the risk of thromboembolism and bleeding, it is difficult to balance the risk of embolism and bleeding in such patients. How to deal with AF patients with malignant tumor has become a hot issue in Oncocardiology. This article mainly discusses the epidemiology, pathogenesis and treatment of malignant tumor associated AF.

**Key words** neoplasms; atrial fibrillation; epidemiology

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常之一,其患病率随年龄的增长而升高,流行病学研究

表明,恶性肿瘤患者发生房颤的风险比一般人群高1.08~2.47倍<sup>[1-2]</sup>。随着恶性肿瘤筛查技术及抗肿瘤治疗方法的进步,我国恶性肿瘤患者的生存期明显延长。2019年国家癌症中心发布的全国恶性肿瘤统计数据显示,我国恶性肿瘤的5年相对生存

<sup>1</sup>大连医科大学附属第一医院心内科(辽宁大连,116011)  
通信作者:夏云龙,E-mail:yunlong\_xia@126.com

- [30] Vadivel S, Vincent P, Sekaran S, et al. Inflammation in myocardial injury-Stem cells as potential immunomodulators for myocardial regeneration and restoration[J]. *Life Sci*, 2020, 250:117582.
- [31] Liang YP, Liu Q, Xu GH, et al. The lncRNA ROR/miR-124-3p/TRAF6 axis regulated the ischaemia reperfusion injury-induced inflammatory response in human cardiac myocytes [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2019, 51(6):381-392.
- [32] Tang X, Yin R, Shi H, et al. LncRNA ZFAS1 confers inflammatory responses and reduces cholesterol efflux in atherosclerosis through regulating miR-654-3p-ADAM10/RAB22A axis[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 315:72-80.
- [33] Hua Z, Ma K, Liu S, et al. LncRNA ZEB1-AS1 facilitates ox-LDL-induced damage of HCtAEC cells and the oxidative stress and inflammatory events of THP-1 cells via miR-942/HMGB1 signaling[J]. *Life Sci*, 2020, 247:117334.
- [34] Khand A, Fisher M, Jones J, et al. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(6):941-952.
- [35] Xu D, Liu T, He L, et al. LncRNA MEG3 inhibits HMEC-1 cells growth, migration and tube formation via sponging miR-147[J]. *Biol Chem*, 2020, 401(5):601-615.
- [36] Peng W, Feng J. Long noncoding RNA LUNAR1 associates with cell proliferation and predicts a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77:65-71.
- [37] Lu W, Sheng Z, Zhang Z, et al. LncRNA-LUNAR1 Levels Are Closely Related to Coronary Collaterals in Patients with Chronic Total Coronary Occlusion[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(2):171-180.
- [38] Zhang L, Zhang Q, Lv L, et al. LncRNA SNHG1 regulates vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis via miR-196a[J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(2):117-124.