

# 长链非编码RNA对心脏成纤维细胞功能的研究进展

孔开元<sup>1</sup>, 陈雪英<sup>2</sup>, 刘立新<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院心内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月3日; 发布日期: 2023年3月10日

## 摘要

心脏成纤维细胞参与心脏各种损伤的修复, 可以维持心脏结构和功能的完整。非编码RNA参与许多疾病的进展, 已经成为进一步了解成纤维细胞的新方向, 其中长链非编码RNAs (Long Non-Coding RNAs, LncRNAs)数量丰富、种类众多, 本文总结通过调控心脏成纤维细胞参与心脏重构的长链非编码RNAs, 并简述其作用机制。

## 关键词

长链非编码RNA, 心脏成纤维细胞, 心脏重构

# Advances in the Study of Long Non-Coding RNA on Cardiac Fibroblast Function

Kaiyuan Kong<sup>1</sup>, Xueying Chen<sup>2</sup>, Lixin Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2023; published: Mar. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Cardiac fibroblasts are involved in the repair of various cardiac injuries and can maintain the structural and functional integrity of the heart. The involvement of non-coding RNA in the progression of many diseases has become a new direction for further understanding of fibroblasts,

\*通讯作者。

among which long non-coding RNAs (LncRNAs) are abundant and diverse. In this paper, we summarize the long non-coding RNAs involved in cardiac remodeling through regulation of cardiac fibroblasts, and briefly describe their mechanisms of action.

## Keywords

Long Non-Coding RNA, Cardiac Fibroblasts, Cardiac Remodeling

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概述

蛋白质编码基因的转录和翻译离不开非编码 RNA 的调控作用, 并且它们占据人类全部基因的大部分。其中, 长链非编码 RNAs (Long Non-Coding RNAs, LncRNAs) 和微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 研究较为广泛, 它们与多种疾病和病理过程相关, 如恶性肿瘤、细胞凋亡等, 而在心血管疾病中, 它们的调控作用正在不断被发现。心脏成纤维细胞生理状态下可以维持心脏的结构和功能的完整性, 它可以在病理状态下被激活, 发生一系列反应参与修复过程[1] [2] [3], 本文总结分析参与调控心脏成纤维细胞的 LncRNAs, 旨在增强对成纤维细胞的认识并为更多研究提供参考。

## 2. 心脏成纤维细胞与心脏纤维化

在心脏组织中主要包括三种细胞: 心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞。对于心脏成纤维细胞的研究集中于心脏纤维化(心脏重构), 心脏纤维化是以心脏细胞外基质过度沉积为主要特点的病理过程, 常见于心肌梗死、肥厚型心肌病等, 其中心肌梗死后纤维化最为常见。心脏成纤维细胞是心脏纤维化过程的关键细胞, 它向肌成纤维细胞转化并分泌胞外基质, 产生不同类型的基质金属蛋白酶(MMP)、 $\alpha$ -SMA、I 型胶原等[4] [5] [6]。

广义上成纤维细胞活化(激活/纤维化)包括了其增殖、迁移、分泌胞外基质和转化为肌成纤维细胞(表达收缩蛋白)多种过程[7], 很多研究也并未对此做出严格区分。成纤维细胞在不同状态下表达的蛋白也不同, 许多研究以检测  $\alpha$ -SMA、I 型胶原、III 型胶原体现成纤维细胞的活化, 这些蛋白通常被认为主要由肌成纤维细胞表达, 然而其细胞特异性仍缺乏证据[8], 同样, 基质金属蛋白酶被认为主要由成纤维细胞分泌。

研究发现一些细胞因子、信号通路可以调节心脏成纤维细胞的功能, 如巨噬细胞可通过分泌 TGF- $\beta$ 1、白细胞介素-16 等刺激成纤维细胞增殖, 并向肌成纤维细胞转化; TGF- $\beta$ /Smad 信号通路被认为是激活心脏成纤维细胞最有效的调控机制之一。当前对成纤维细胞的研究不再局限于编码蛋白质的基因, 越来越多研究表明非编码 RNA 可以调控成纤维细胞的功能。

## 3. LncRNAs 与心脏成纤维细胞

许多 miRNA 被发现参与了调控心脏成纤维细胞, 而 LncRNAs 研究成果相对较少, LncRNAs 是由超过 200 个核苷酸组成, 可以根据长度、功能、位置和靶向机制进行分类, 目前尚无统一的分类标准。LncRNAs 对细胞具有多种调节功能, 包括基因表达的调节、核质运输等[9], 其中对基因表达的调节方式包括: 增加或降低靶 mRNAs 稳定性、促进或抑制靶 mRNAs 的翻译、作为 miRNAs 的前体、作为 miRNAs

的竞争性内源性 RNA (ceRNA, 又叫海绵样作用)。许多信号通路参与 LncRNAs 对心脏成纤维细胞的调控, 如 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 被认为是促进成纤维细胞活化的有效通路[10]。本文综述目前发现的对心脏成纤维细胞具有调控作用的 LncRNAs, 并简要介绍其作用途径。

## 4. LncRNAs 抑制心脏成纤维细胞激活

### 4.1. LncRNA GAS5: 通过抑制 miR-21 或 ALK5 抑制心脏成纤维细胞活化

LncRNA GAS5 即生长抑制特异性基因 5, 通过负向调控 miR-21 及其靶点磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN), 抑制 COL1A1 和  $\alpha$ -SMA 的表达, 抑制心肌成纤维细胞活化。miR-21 参与许多器官的促纤维化过程, 在给予异丙肾上腺素诱导大鼠心脏纤维化模型的组织标本和 TGF- $\beta$  刺激的大鼠原代心脏成纤维细胞中, LncRNA GAS5 均被发现表达下调, 而 miR-21 表达上调, 同时 Col1A1 和  $\alpha$ -SMA 表达增加。在进一步的验证实验中, 过表达 LncRNA GAS5 显著抑制了 miR-21 的表达, 抑制了心脏成纤维细胞的活化、增殖, 沉默 LncRNA GAS5 具有相反的结果[11]。

另有研究表明, LncRNA GAS5 抑制 ALK5 抑制成纤维细胞增殖和心脏纤维化。在房颤患者组织标本检测到 LncRNA GAS5 表达升高, 体外实验发现 LncRNA GAS5 通过抑制 ALK5 (激活素样激酶 5) 而发挥抗纤维化作用, 然而他们体外实验使用的是 AC16 细胞(人心肌细胞), 仍然缺乏 LncRNA GAS5 对成纤维细胞作用的直接证据[12]。此外, 在研究 MeCP2 (一种转录抑制因子)抑制 LncRNA GAS5 而促进心脏成纤维细胞激活时, Hui Tao 等人发现 LncRNA GAS5 的耗尽与 Smad3 通路相互作用促进了心脏成纤维细胞的激活[13]。另有研究发现 DNMT1 可以通过甲基化作用使 LncRNA GAS5 在脂多糖诱导的心脏成纤维细胞激活中表达降低, 进而通过 NLRP 3 信号通路导致心肌成纤维细胞焦亡和心肌纤维化[14]。

### 4.2. LncRNA FAF: 通过 TGF $\beta$ 1-P-Smad2/3 信号抑制心脏成纤维细胞的活化

LncRNA FAF 即成纤维细胞生长因子 9 (FGF9)相关因子, Sun J 等人研究发现, LncRNA FAF 通过靶向心脏成纤维细胞中的 FGF9 通过 TGF $\beta$ 1-P-Smad2/3 信号抑制心脏成纤维细胞活化。他们采用慢性灌注 AngII 诱导小鼠心脏纤维化, 发现 LncRNA FAF 表达降低, 在体外过表达 LncRNA FAF 显著抑制了 AngII 诱导的成纤维细胞活化。进一步研究机制发现 LncRNA FAF 抑制纤维化的功能主要是通过其直接靶点 FGF9 下调 Smad2/3 的磷酸化, 抑制 TGF $\beta$ 1-P-Smad2/3 信号通路来实现的[15]。

此外, 细胞焦亡又称细胞炎性坏死, caspase-1 是一种焦亡关键因子。在糖尿病心肌病的研究中, 干扰 LncRNA Kcnq1ot1 通过抑制 miR-214-3p/caspase-1 通路抑制成纤维细胞焦亡[16]。LncRNA 1700020I14Rik 和 LncRNA NRON [17] [18]也可以抑制心脏成纤维细胞活化过程。

## 5. LncRNAs 促进心脏成纤维细胞激活

既往研究中促进心脏成纤维细胞活化的 LncRNAs 较多, 在此对其中一部分做简要介绍, 其他 LncRNAs 见表 1。

**Table 1.** LncRNAs involved in regulating cardiac fibroblasts and its mechanism

**表 1.** 调节心脏成纤维细胞的 LncRNAs 及其作用机制

LncRNA	调节方式	靶点/通路	功能	参考文献
LncRNA GAS5	↓	① miR-21/PTEN/MMP-2 轴, ② ALK5, ③ Smad3 通路, ④ NLRP3	抑制细胞活化	[11] [12] [13] [14]
LncRNA FAF	↓	TGF $\beta$ 1-P-Smad2/3 通路	抑制细胞活化	[15]
LncRNA Kcnq1ot1	↑	miR-214-3p/caspase-1	促进细胞焦亡	[16]

## Continued

LncRNA 1700020114Rik			抑制细胞增殖和胶原合成	[17]
LncRNA NRON	磷酸化	NFATc3	抑制细胞活化	[18]
LncRNA MIAT	↓	miR-24/Furin、miR-133a-3p、miR-128-3p、miR-29、miR-150	促进细胞活化, 减轻炎症	[19]-[24]
LncRNA H19	↓	miR-455、DUSP5/ERK1/2 轴、YB-1	促进细胞活化	[25] [26] [27] [28] [29]
LncRNA Safe		Safe-Sfrp2-HuR 复合物	促进细胞活化	[30]
LncRNA TDRG1		miR-605-3p/TNFRSF21	促进细胞活化, 抑制炎症反应	[31]
LncRNA PFL	↓	miR let-7d	促进细胞活化	[32]
LncRNA WISPER		TIAR/Plod2	促进细胞活化, 抑制凋亡	[33]
LncRNA PVT1		miR-128-3p-SP1-TGF- $\beta$ 1-Smad 轴	促进细胞活化	[34]
LncRNA MHRT	↓	miR-3185	促进细胞活化	[35]
LncRNA MEG3	↑	P53/MMP-2	促进基质分泌	[36]
LncRNA Dnm3os	↑	TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 通路	促进细胞活化	[37]
LncRNA HOTAIR	↑	Wnt 通路/URI1	促进细胞活化	[38]
LncRNA LINC00152	↓	Smad7	促进细胞增殖、迁移	[39]
Lnc RNA Ang362	↓	Smad7	促进细胞活化	[40]
LncRNA n379519	↓	miR-30	促进细胞活化	[41]
LncRNA Cfast	↓	COTL1	促进细胞活化	[42]
LncRNA LICPAR	↑	TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 通路	促进细胞活化	[43]
LncRNA Malat1	↓	miR-145	促进细胞活化	[44]
LncRNA TUG1	↓	miR-29c	促进细胞转化	[45]
LncRNA XIST	↓	miR-155-5p	促进细胞活化, 抑制细胞凋亡	[46]
LncRNA ROR	↑	c-myc	促进细胞活化	[47]

## 5.1. LncRNA MIAT

LncRNA MIAT 即心肌梗死相关转录本(Myocardial Infarction Associated Transcript MIAT; 又称 GOMAFU27), 可以通过多种机制发挥促纤维化作用。LncRNA MIAT 在成纤维细胞中通过海绵样作用抑制 miRNA-24, 而 miRNA-24 对其靶基因 Furin 具有抑制作用, Furin 是 TGF- $\beta$ 1 激活因子, 最终结果就是 LncRNA MIAT 上调促进 TGF- $\beta$ 1 而促进纤维化。这一结论在敲除 LncRNA MIAT 的成纤维细胞中也得到验证[19]。

在另一项关于房颤的研究中, 在大鼠房颤模型发现 LncRNA MIAT 表达显著增加, miR-133a-3p 表达降低, LncRNA MIAT 可以抑制 mir-133a-3p 的表达, 抑制 LncRNA MIAT 可降低纤维化相关基因表达。

然而该研究体外实验使用的 293T 细胞, 尽管研究结论与既往研究相同, 但未能直接明确在心脏成纤维细胞中对 miR-133a-3p 的效应[20]。同样的, 邢佳依等人在大鼠房颤模型中发现下调 LncRNA MIAT 可以促进 miR-128-3p 表达, 进而减少炎性细胞因子与促纤维化因子合成, 减少房颤大鼠的心肌炎症及纤维化, 他们也未使用成纤维细胞进一步体外实验[21]。在肥厚型心肌病的纤维化中, LncRNA MIAT 可能通过负性调节 miR-29a 进而调控纤维化发生发展, 该研究使用的 H9C2 大鼠心肌细胞和人横纹肌肉瘤细胞 A-204, 缺乏在成纤维细胞中的直接证据[22]。

此外, 在尼古丁刺激的小鼠心脏成纤维细胞中, 敲低 LncRNA MIAT 使 miR-29 家族增加并降低了细胞外基质蛋白表达, nAChRs 可能参与该过程[23]。

LncRNA MIAT 具有 miR-150 的结合位点, 可作为 miR-150 的海绵调节细胞增殖、凋亡和迁移, miR-150 在多种疾病中对心脏具有保护作用。HOXA4 (homeobox a4, 同源盒 a4) 是一种转录因子, 与心肺发育和部分肿瘤发病相关, 具有促纤维化作用。miR-150 部分通过直接抑制 HOXA4 进而抑制心脏成纤维细胞激活, 对心梗后的心脏重塑起到保护作用, 而 LncRNA MIAT 通过其竞争内源性 RNA 作用(海绵样作用)阻断了 miR-150 对 HOXA4 的抑制而促进成纤维细胞激活[24]。

## 5.2. LncRNA H19

LncRNA H19 位于人类染色体端粒区 11p15.5 位点, 长度为 2.3 kb, 被称为胎儿基因, 可以通过多种作用促进成纤维细胞活化。LncRNA H19 是作为增殖促进因子还是增殖抑制因子仍有争议, 而且 LncRNA H19 可能在不同的组织类型或发育阶段发挥不同的作用, 有研究发现它对心肌细胞缺氧损伤具有保护作用[25], 也有研究发现它可以促进心肌细胞衰老[26], 而在心脏纤维化过程中, 许多研究结果支持其具有促进纤维化的作用。

LncRNA H19 通过负调控 miR-455 影响结缔组织生长因子(CTGF)来促进心肌细胞外基质的积累, 增加 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、 $\alpha$ -SMA 的表达。CTGF 是 miR-455 的靶基因, miR-455 抑制纤维相关蛋白的合成, 具有抗纤维化作用, 而 LncRNA H19 与 miR-455 具有互补结合位点, LncRNA H19 和 miR-455 通过 CTGF 调节成纤维细胞分泌胶原[27]。Tao H 等人发现, LncRNA H19 可以通过抑制 DUSP5/ERK1/2 轴进而促进心脏成纤维细胞增殖和纤维化。双特异性磷酸酶 5 (DUSP5) 是一种核磷酸酶, 调节许多正常生长所必需的细胞功能, 如细胞增殖。他们发现在异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化模型以及 TGF- $\beta$ 1 诱导激活的心脏成纤维细胞中, LncRNA H19 表达水平明显升高, DUSP5 蛋白表达下调。过表达 LncRNA H19 后, DUSP5 表达下调, p-ERK1/2 上调, 促进了成纤维细胞的增殖[28]。

LncRNA H19 通过 YB-1 调节心脏重塑, 过表达 LncRNA H19 可以促进成纤维细胞激活, 也增加了基质相关基因表达。Y-box 结合蛋白 1 (YB-1) 是一种 DNA 和 RNA 结合蛋白, 可以抑制心脏成纤维细胞中 Col1a1 的表达。缺氧条件下在成纤维细胞观察到 LncRNA H19 抑制 YB-1 功能, LncRNA H19 与 YB-1 结合, 破坏 YB-1 与胶原 I 启动子之间的相互作用。据此提出在心脏重塑的早期阶段, 通过抑制 LncRNA H19 表达或 LncRNA H19 与 YB-1 的相互作用可以减轻胶原沉积和心脏重塑[29]。

## 5.3. LncRNA Safe

LncRNA Safe 即 LncRNA AK137033, Hao K 等人发现 LncRNA Safe 通过 Safe-Sfrp2-HuR 复合物在小鼠心肌梗死中促进成纤维细胞激活。SAFE-SFRP2-HUR 复合物是纤维化的重要调控因子。SFRP2 和 LncRNA Safe 通过 RNA-RNA 相互作用促进彼此 RNA 的稳定性。SFRP2 通过激活 BMP1 启动 TGF- $\beta$  进而促进成纤维细胞中 COL1A1、 $\alpha$ -SMA 和 BMP1 的表达, 使成纤维细胞的平均细胞大小和收缩能力显著增加。BMP1 是肌成纤维细胞分泌的基质蛋白, 可以将前胶原转化为成熟胶原, 还可以激活 TGF- $\beta$ , HuR

是一种 RNA 结合蛋白, 能够识别并与 SAFE-SFRP2 RNA 双链体结合并保障其稳定性[30]。

#### 5.4. LncRNA TDRG1

LncRNA TDRG1 即睾丸发育相关基因 1 (TDRG1), 可以通过 miR-605-3p/TNFRSF21 轴加重 TGF- $\beta$ 1 诱导的心脏成纤维细胞的纤维化和炎症反应。miR-605-3p 在成纤维细胞中发挥抗纤维化和抗炎作用, TNFRSF21 作用相反, TNFRSF21 在 3'-UTR 具有 miR-605-3p 的潜在结合位点。LncRNA TDRG1 与 miR-605-3p 结合阻碍了 miR-605-3p 对其靶基因 TNFRSF21 的抑制作用, 进而促进成纤维细胞发生炎症和纤维化[31]。

#### 5.5. LncRNA PFL

LncRNA PFL 即 LncRNA NONMMUT022555, Liang H 等人发现小鼠体内敲除 LncRNA PFL 后, 减少了梗死部位胶原沉积, 改善了小鼠心功能, 降低了心脏纤维化相关基因的表达, 体外实验具有类似结果。miRNA let-7 家族在 MI 后心脏纤维化中起到保护作用, 而 Ptafr 可以促进纤维化, 在 Ptafr 的 3'-UTR 中有两个保守的 let-7d 结合位点, 同时, let-7d 包含两个 PFL 结合位点。LncRNA PFL 竞争性结合 miRNA let-7d 促进 Ptafr 表达, 进而促进成纤维细胞增殖和转化。此外, 他们在小鼠 MI 模型中发现了其他差异表达的 LncRNA, 例如 NONMMUT021928 和 NONMMUT065582, 它们也包含有 let-7d 结合位点, 然而未进行相关研究[32]。

#### 5.6. LncRNA WISPER

LncRNA WISPER 即 Wisp2 超增强子相关 RNA, 可以与 TIAR 结合调控 Plod2 从而促进心脏成纤维细胞活化, 同时它还具有抗凋亡作用。LncRNA WISPER 即 Wisp2 超增强子相关 RNA, TIAR 即 TIA1 相关蛋白, 通过调节 Plod2 (赖氨酰羟化酶 2) 参与组织纤维化, LncRNA Wisper 与 TIAR 的结合使其能够控制 Plod2 以原纤维化形式的表达, 成纤维细胞中下调 LncRNA Wisper 降低了 TIAR/Plod2 相互作用和 Plod2 表达[33]。

此外, LncRNA PVT1 即浆细胞瘤变异体易位 1 (PVT1), 具有 miR-128-3p 的结合位点, 而 miR-128 能够靶向与 TGF- $\beta$ 1 结合并可激活 TGF- $\beta$ 1 表达的转录因子特异性蛋白 1 (Sp1)。Cao F 等人发现 LncRNA PVT1 通过 miR-128-3p/Sp1 轴促进 AngII 诱导的成纤维细胞活化和 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号激活[34]。Lang M 等人发现 LncRNA MHRT 作为 miR-3185 的竞争性内源性 RNA (ceRNA) 发挥作用, miR-3185 抑制 I 型胶原和 III 型胶原的表达, LncRNA MHRT 过表达降低了 miR-3185 而促进了成纤维细胞分泌胶原[35]。其他可以活化成纤维细胞的 LncRNAs (LncRNA MEG3、LncRNA Dnm3os、LncRNA HOTAIR、LncRNA LINC00152、Lnc RNA Ang362、LncRNA n379519、LncRNA Cfast、LncRNA LICPAR、Lnc RNA Malat1、LncRNA TUG1、LncRNA XIST [36]-[46])已在表 1 中列出, 不再赘述。

尽管我们已经发现了不少 LncRNAs 参与激活或抑制激活心脏成纤维细胞, 但有些 LncRNAs 仅能根据研究结果推测参与了调控成纤维细胞, 尚缺乏足够的证据明确和支持它们的作用及机制(如表 2)。LncRNA ROR 可能通过上调 c-myc, 提高血清 IL-6 水平, 从而促进心脏成纤维细胞活化。小鼠病毒性心肌炎模型中过表达 LncRNA ROR 后心脏纤维化程度加重, 胶原纤维堆积增多, 炎性细胞积累增多, c-myc 和 TGF- $\beta$ 、IL-6 的表达水平升高[47]。此研究构建的小鼠病毒性心肌炎模型涉及包括心脏纤维化在内的多种病理过程, 同时该研究仅通过体内实验检测相关指标, 并未对心脏成纤维细胞进一步完善体外实验, 尚无法排除心脏中其他类型细胞对实验结果的影响。Jiang XY 等人发现 AngII 刺激的大鼠心脏成纤维细胞中纤维化相关的几个 Lnc RNA, 其中 AF159100、BC086588 和 MRNR026574 的表达水平上调, 而 MRAK134679、NR024118 和 AX765700 的表达水平降低。同时, miRNA 中 Cdkn1c (细胞周期蛋白依赖

性激酶抑制剂 1C) 表达降低, AngII 对 LncRNA NR024118 和 miRNA Cdkn1c 表达的调节具有时间依赖性, 提示 LncRNA NR024118 在成纤维细胞的活化中发挥了潜在作用, 而且可能与 miRNA Cdkn1c 相关[48], 但该结论需要更多实验来证明具体效应和机制。

**Table 2.** LncRNAs may be involved in the regulation of cardiac fibroblasts

**表 2.** 可能参与调控心脏成纤维细胞的 LncRNAs

发现来源	LncRNA	参考文献
小鼠心梗模型组织	LncRNA NONMMUT021928 LncRNA NONMMUT065582	[32]
AngII 刺激的大鼠心脏成纤维细胞	LncRNA AF159100、BC086588 和 MRNR026574 表达上调; LncRNA MRAK134679、NR024118 和 AX765700 的表达降低。	[48]
缺血性心肌病患者心脏组织、小鼠心脏成纤维细胞	LncRNA n379599、n379519、n384640、n380433 和 n410105	[49]
主动脉缩窄构建的小鼠心脏重构模型组织、小鼠心肌细胞	LncRNA Chast	[50]

在对缺血性心肌病的研究中, Huang ZP 等人发现 5 个富集于心脏成纤维细胞的 LncRNAs: n379599、n379519、n384640、n380433 和 n410105。随后在体外对其进行敲低, 他们发现一些纤维化相关基因表达降低, 而过表达这些 LncRNAs, 纤维化相关基因表达升高, TGF- $\beta$  信号通路可能这些 LncRNA 的潜在作用途径[49]。LncRNA Chast 即心脏肥大相关转录物, Viereck J 等人研究发现在小鼠体内 LncRNA Chast 促进心脏肥大和心脏纤维, 对心肌肥大、预测心梗有作用。尽管主动脉缩窄构建心肌肥大的心脏重构模型和体外心肌细胞实验中发现 LncRNA Chast 可以促进心脏重塑和纤维化, 然而检测到 LncRNA Chast 主要表达于心肌细胞中, 在心脏成纤维细胞中的改变并不明显[50]。

## 6. 总结与展望

心脏成纤维细胞活化后主要参与纤维化过程, 这可以修复、保护心脏, 当这种修复作用超过一定限度后反而对心脏造成损害, 从基因方面探究调控心脏纤维化的机制有助于更加精准地把握成纤维细胞参与纤维化的程度, 从而提高临床中心血管疾病的疗效和预后。心脏纤维化分为反应性纤维化和修复性纤维化, 心肌梗死后, 在梗死边缘区和未损伤处以反应性纤维化为主, 修复性纤维化和反应性纤维化都是由成纤维细胞和肌成纤维细胞以相似的机制介导的, 因此本文对纤维化类型并未详细区分[5] [6]。目前研究已经发现许多 miRNAs 可以调控心脏成纤维细胞, 本文主要介绍了一些参与调控心脏成纤维细胞的 LncRNAs, 可以看出, 多数 LncRNAs 参与成纤维细胞的活化过程, 竞争性抑制 miRNA 和 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是其常见的作用途径。然而人体基因中仍有大量的 LncRNAs 尚不明确, 这些 LncRNAs 的作用机制为以后其他非编码 RNAs 的研究提供了思路。直接心脏重编程技术旨在诱导心脏成纤维细胞转化为心肌细胞样细胞进而改善心梗后的心脏功能, 探究非编码 RNAs 对这项技术也具有参考价值[51]。

## 基金项目

国际自然科学基金青年基金(81700230);

山东省自然科学基金(ZR2017LH001);

济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2018FZD08)。

## 参考文献

- [1] Dostal, D., Glaser, S. and Baudino, T.A. (2015) Cardiac Fibroblast Physiology and Pathology. *Comprehensive Physiology*, **5**, 887-909. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140053>
- [2] Frangogiannis, N.G. (2021) Cardiac Fibrosis. *Cardiovascular Research*, **117**, 1450-1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
- [3] Czubryt, M.P. and Hale, T.M. (2021) Cardiac Fibrosis: Pathobiology and Therapeutic Targets. *Cell Signaling*, **85**, Article ID: 110066. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110066>
- [4] Venugopal, H., et al. (2022) Properties and Functions of Fibroblasts and Myofibroblasts in Myocardial Infarction. *Cells*, **11**, 1386. <https://doi.org/10.3390/cells11091386>
- [5] Daseke, M.N., et al. (2020) Cardiac Fibroblast Activation during Myocardial Infarction Wound Healing: Fibroblast Polarization after MI. *Matrix Biology*, **91-92**, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.010>
- [6] Talman, V. and Ruskoaho, H. (2016) Cardiac Fibrosis in Myocardial Infarction-From Repair and Remodeling to Regeneration. *Cell and Tissue Research*, **365**, 563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
- [7] Tallquist, M.D. (2020) Cardiac Fibroblast Diversity. *Annual Review of Physiology*, **82**, 63-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
- [8] Kurose, H. (2021) Cardiac Fibrosis and Fibroblasts. *Cells*, **10**, 1716. <https://doi.org/10.3390/cells10071716>
- [9] Akhade, V.S., Pal, D. and Kanduri, C. (2017) Long Noncoding RNA: Genome Organization and Mechanism of Action. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1008**, 47-74. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_2)
- [10] Hu, H.H., et al. (2018) New Insights into TGF- $\beta$ /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, **292**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- [11] Tao, H., et al. (2017) LncRNA GAS5 Controls Cardiac Fibroblast Activation and Fibrosis by Targeting miR-21 via PTEN/MMP-2 Signaling Pathway. *Toxicology*, **386**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.007>
- [12] Lu, J., et al. (2019) Long Noncoding RNA GAS5 Attenuates Cardiac Fibroblast Proliferation in Atrial Fibrillation via Repressing ALK5. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 7605-7610.
- [13] Tao, H., et al. (2020) MeCP2 Inactivation of LncRNA GAS5 Triggers Cardiac Fibroblasts Activation in Cardiac Fibrosis. *Cell Signaling*, **74**, Article ID: 109705. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109705>
- [14] She, Q., et al. (2020) DNMT1 Methylation of LncRNA GAS5 Leads to Cardiac Fibroblast Pyroptosis via Affecting NLRP3 Axis. *Inflammation*, **43**, 1065-1076. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01191-3>
- [15] Sun, J., et al. (2020) LncRNA FAF Inhibits Fibrosis Induced by Angiotensinogen II via the TGF $\beta$ 1-P-Smad2/3 Signaling by Targeting FGF9 in Cardiac Fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **521**, 814-820. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.175>
- [16] 杨帆, 等. LncRNA Kcnq1ot1/miR-214-3p/caspase-1 通路调控高糖处理的心脏成纤维细胞焦亡[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1811-1817.
- [17] 蔡磊, 尹春颖, 尹德春. LncRNA 1700020I14Rik 调控心脏成纤维细胞活化增殖和纤维化的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2234-2238.
- [18] 王泽, 郭志祥, 葛圣林. 长链非编码 RNA NRON 促进 NFATc3 磷酸化减轻心房纤维化的机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(11): 1740-1745, 1753.
- [19] Qu, X., et al. (2017) MIAT Is a Pro-Fibrotic Long Non-Coding RNA Governing Cardiac Fibrosis in Post-Infarct Myocardium. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42657. <https://doi.org/10.1038/srep42657>
- [20] Yao, L., et al. (2020) LncRNA MIAT/miR-133a-3p Axis Regulates Atrial Fibrillation and Atrial Fibrillation-Induced Myocardial Fibrosis. *Molecular Biology Reports*, **47**, 2605-2617. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05347-0>
- [21] 邢佳依, 等. LncRNA MIAT 靶向调节 miR-128-3p 对心房颤动大鼠心室重构和心肌纤维化的影响[J]. 天津医药, 2022, 50(9): 932-937.
- [22] Zhou, J., Zhou, Y. and Wang, C.X. (2019) LncRNA-MIAT Regulates Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) by Mediating the Expression of miR-29a-3p. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 7265-7275. <https://doi.org/10.1002/jcb.28001>
- [23] Chuang, T.D., et al. (2020) Mechanism Underlying Increased Cardiac Extracellular Matrix Deposition in Perinatal Nicotine-Exposed Offspring. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **319**, H651-H660. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00021.2020>
- [24] Aonuma, T., et al. (2022) MiR-150 Attenuates Maladaptive Cardiac Remodeling Mediated by Long Noncoding RNA MIAT and Directly Represses Profibrotic Hoxa4. *Circulation: Heart Failure*, **15**, e008686.



- <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008686>
- [25] Zhang, X., *et al.* (2019) The lncRNA, H19 Mediates the Protective Effect of Hypoxia Postconditioning against Hypoxia-Reoxygenation Injury to Senescent Cardiomyocytes by Targeting microRNA-29b-3p. *Shock*, **52**, 249-256. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001213>
- [26] Zhuang, Y., *et al.* (2021) LncRNA-H19 Drives Cardiomyocyte Senescence by Targeting miR-19a/socs1/p53 Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 631835. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.631835>
- [27] Huang, Z.W., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA H19 Acts as a Competing Endogenous RNA to Mediate CTGF Expression by Sponging miR-455 in Cardiac Fibrosis. *DNA and Cell Biology*, **36**, 759-766. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3799>
- [28] Tao, H., *et al.* (2016) Long Noncoding RNA H19 Controls DUSP5/ERK1/2 Axis in Cardiac Fibroblast Proliferation and Fibrosis. *Cardiovascular Pathology*, **25**, 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.05.005>
- [29] Choong, O.K., *et al.* (2019) Hypoxia-Induced H19/YB-1 Cascade Modulates Cardiac Remodeling after Infarction. *Theranostics*, **9**, 6550-6567. <https://doi.org/10.7150/thno.35218>
- [30] Hao, K., *et al.* (2019) LncRNA-Safe Contributes to Cardiac Fibrosis through Safe-Sfrp2-HuR Complex in Mouse Myocardial Infarction. *Theranostics*, **9**, 7282-7297. <https://doi.org/10.7150/thno.33920>
- [31] Cheng, J., *et al.* (2022) Long Noncoding RNAs Testis Development Related Gene 1 Aggravates Transforming Growth Factor- $\beta$ 1-Induced Fibrogenesis and Inflammatory Response of Cardiac Fibroblasts via miR-605-3p/Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily-21 Axis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **79**, 296-303. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001173>
- [32] Liang, H., *et al.* (2018) LncRNA PFL Contributes to Cardiac Fibrosis by Acting as a Competing Endogenous RNA of let-7d. *Theranostics*, **8**, 1180-1194. <https://doi.org/10.7150/thno.20846>
- [33] Micheletti, R., *et al.* (2017) The Long Noncoding RNA Wisper Controls Cardiac Fibrosis and Remodeling. *Science Translational Medicine*, **9**, eaai9118. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai9118>
- [34] Cao, F., *et al.* (2019) LncRNA PVT1 Regulates Atrial Fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- $\beta$ 1-Smad Axis in Atrial Fibrillation. *Molecular Medicine*, **25**, 7. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0074-5>
- [35] Lang, M., *et al.* (2021) LncRNA MHRT Promotes Cardiac Fibrosis via miR-3185 Pathway Following Myocardial Infarction. *International Heart Journal*, **62**, 891-899. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-298>
- [36] Piccoli, M.T., *et al.* (2017) Inhibition of the Cardiac Fibroblast-Enriched lncRNA Meg3 Prevents Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. *Circulation Research*, **121**, 575-583. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310624>
- [37] 孔启航, 等. 长链非编码 RNA Dnm3os 在心肌成纤维细胞活化中的作用研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2021, 38(3): 574-582.
- [38] Pan, S.C., Cui, H.H. and Qiu, C.G. (2018) HOTAIR Promotes Myocardial Fibrosis through Regulating URH1 Expression via Wnt Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 6983-6990.
- [39] Song, L., *et al.* (2021) Regulatory Mechanism of LINC00152 on Aggravating Heart Failure through Triggering Fibrosis in an Infarcted Myocardium. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 2607358. <https://doi.org/10.1155/2021/2607358>
- [40] Chen, G., *et al.* (2020) Lnc-Ang362 Is a Pro-Fibrotic Long Non-Coding RNA Promoting Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction by Suppressing Smad7. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **685**, Article ID: 108354. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108354>
- [41] Wang, X., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA (lncRNA) n379519 Promotes Cardiac Fibrosis in Post-Infarct Myocardium by Targeting miR-30. *Medical Science Monitor*, **24**, 3958-3965. <https://doi.org/10.12659/MSM.910000>
- [42] Zhang, F., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA Cfast Regulates Cardiac Fibrosis. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **23**, 377-392. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.11.013>
- [43] Wang, H., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA LICPAR Regulates Atrial Fibrosis via TGF- $\beta$ /Smad Pathway in Atrial Fibrillation. *Tissue and Cell*, **67**, Article ID: 101440. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101440>
- [44] Huang, S., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA MALAT1 Mediates Cardiac Fibrosis in Experimental Postinfarct Myocardium Mice Model. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2997-3006. <https://doi.org/10.1002/jcp.27117>
- [45] Zhu, Y., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA TUG1 Promotes Cardiac Fibroblast Transformation to Myofibroblasts via miR-29c in Chronic Hypoxia. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3451-3460. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9327>
- [46] Zhang, H., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA XIST Promotes the Proliferation of Cardiac Fibroblasts and the Accumulation of Extracellular Matrix by Sponging microRNA-155-5p. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, 477. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9908>
- [47] Zhang, N. and Sun, Y. (2019) LncRNA ROR Facilitates Myocardial Fibrosis in Rats with Viral Myocarditis through Regulating C-Myc Expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 10982-10988.

- 
- [48] Jiang, X.Y. and Ning, Q.L. (2014) Expression Profiling of Long Noncoding RNAs and the Dynamic Changes of lncRNA-NR024118 and Cdkn1c in Angiotensin II-Treated Cardiac Fibroblasts. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 1325-1336.
- [49] Huang, Z.P., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNAs Link Extracellular Matrix Gene Expression to Ischemic Cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, **112**, 543-554. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw201>
- [50] Viereck, J., *et al.* (2016) Long Noncoding RNA Chast Promotes Cardiac Remodeling. *Science Translational Medicine*, **8**, 326ra22. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1475>
- [51] Ricketts, S.N. and Qian, L. (2022) The Heart of Cardiac Reprogramming: The Cardiac Fibroblasts. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **172**, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.08.004>