

# 长链非编码RNA通过ceRNA调控血管平滑肌细胞增殖的研究进展

张 华<sup>1,2</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血管内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月14日

## 摘 要

长链非编码RNA (LncRNAs)是一类长度超过200个核苷酸的RNA分子, 特点是不编码蛋白质, 在动脉粥样硬化疾病发生发展中发挥重要作用。血管平滑肌异常增殖会导致血管病理性重塑, LncRNAs可通过多种机制调控血管平滑肌增殖。本文主要对LncRNAs通过ceRNA调控血管平滑肌细胞增殖的研究进展做一综述。

## 关键词

长链非编码RNA, 血管平滑肌细胞, 细胞增殖, 动脉粥样硬化, 内源性竞争RNA

## Advances in the Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Long Non-Coding RNA through ceRNA

Hua Zhang<sup>1,2</sup>, Xueying Chen<sup>2</sup>, Lixin Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Jining Medical University, Jining Shandong

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

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Long non-coding RNAs (LncRNAs) are a class of RNA molecules more than 200 nucleotides in length,**

\*通讯作者。

文章引用: 张华, 陈雪英, 刘立新. 长链非编码 RNA 通过 ceRNA 调控血管平滑肌细胞增殖的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8359-8364. DOI: 10.12677/acm.2022.1291205

characteristically do not encode proteins, and play an important role in the development of atherosclerotic disease. Abnormal proliferation of vascular smooth muscle leads to pathological vascular remodeling, and lncRNAs can regulate vascular smooth muscle proliferation through multiple mechanisms. In this paper, we review the progress of lncRNAs regulating vascular smooth muscle cell proliferation through ceRNAs.

## Keywords

Long Non-Coding RNA, Vascular Smooth Muscle Cells, Cell Proliferation, Atherosclerosis, Competitive Endogenous RNA

Copyright © 2022 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. 引言

研究证实 lncRNAs 在多种疾病的病理生理过程中发挥关键作用。动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病因, 严重危害人们的健康。本文旨在分析 lncRNAs 通过 ceRNA 调节血管平滑肌细胞增殖影响动脉粥样硬化的作用。

## 2. lncRNAs 概述

非编码 RNA (Non-coding RNAs, ncRNAs) 约占整个基因组的 97%, 其余约 3% 是蛋白质编码基因, ncRNAs 参与心血管疾病的多种细胞机制和调节过程[1]。ncRNAs 分为不同的类型, 包括长链非编码 RNAs (lncRNAs)、微小 RNAs (miRNAs)、小干扰 RNAs (siRNAs) 等。lncRNAs 是长度超过 200 个核苷酸且保守性和表达水平较低的 RNA 分子, 不具有编码蛋白质的能力[2]。lncRNAs、miRNA 是动脉粥样硬化病理生理过程关键调节因子。lncRNAs 是 ncRNAs 中最广泛的亚组, 可通过与其他类型的 RNAs 相互作用, 在转录、转录后以及表观遗传学水平发挥重要作用。其中竞争性抑制是其最主要的作用形式, 主要表现为: lncRNAs 通过与 miRNA 结合位点结合, 充当 miRNA 的分子海绵, 通过海绵吸附作用调控 miRNA, 抑制 mRNA 的翻译或促进 mRNA 的降解, 进而调节生物内细胞活性[3] [4] [5]。此种调控机制被称为竞争性内源 RNA (ceRNA) [6]。

## 3. 血管平滑肌细胞增殖在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化是一种以脂质堆积、纤维帽形成以及坏死核心形成为特征的炎症性疾病[7]。纤维帽主要是由平滑肌细胞、细胞外基质以及胶原纤维构成。早期血管平滑肌细胞增殖包围坏死核心形成稳定的纤维帽, 加速动脉粥样硬化的进展; 晚期血管平滑肌细胞增殖使纤维帽增厚会降低斑块破裂的风险[8] [9] [10]。所以, 血管平滑肌细胞增殖在动脉粥样硬化发生发展中发挥重要作用。

## 4. ceRNA 在血管平滑肌细胞增殖中的作用

动脉粥样硬化形成过程中, 在各种炎症因子刺激作用下, 血管平滑肌细胞增殖显著影响纤维斑块的形成和稳定性[11]。在血管平滑肌细胞中, lncRNAs 可通过 ceRNA 调控血管平滑肌细胞的增殖过程, 影响动脉粥样硬化斑块的进展。

研究证实, lncRNAs 在血管平滑肌细胞中表达不同, H19、LEF1-AS1、OIP5-AS1、SNHG12、TUG1

等在动脉粥样硬化斑块中高表达[12] [13] [14] [15] [16]; SCIRT、MEG3、MEG8、NEXN-AS1 等低表达[17] [18] [19] [20], 这些 LncRNAs 通过不同的机制发挥促进或抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。

## 4.1. LncRNAs 促进血管平滑肌细胞增殖

### 4.1.1. LncRNA H19

LncRNA H19 是 H19 基因的非编码转录物, H19 基因位于染色体 11p15 的端粒区域附近, 在主动脉瘤、心肌肥大和心血管疾病中具有调节作用[21]。虽然 LncRNA H19 在正常动脉中很难检测到, 但在动脉粥样硬化患者血清和大鼠模拟的动脉粥样硬化斑块中高表达。研究发现 LncRNA H19 通过海绵吸附 miR-148b 增强 WNT1 的表达, 进而激活 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路促进血管平滑肌细胞的增殖[12]。

### 4.1.2. LncRNA LEF1-AS1

Zhang 等人发现动脉粥样硬化患者斑块组织中 LncRNA LEF1-AS1 高表达, 其靶基因 miR-544a、PTEN 低表达。10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)不仅参与调控平滑肌细胞的增殖和迁移, 还参与对抗与血管疾病相关的许多病理途径[19] [22]。进一步研究发现, LncRNA LEF1-AS1 与 miR-154a 表达趋势相反是由于 ceRNA 的调节, LncRNA LEF1-AS1 可通过 miR-544a/PTEN 轴调节平滑肌细胞增殖和迁移[23]。

### 4.1.3. LncRNA OIP5-AS1

LncRNA OIP5-AS1 在动脉粥样硬化患者斑块组织中和 ox-LDL 处理的血管平滑肌细胞中高表达, 其靶基因 miR-141-3p 低表达。过表达 LncRNA OIP5-AS1 会促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 过表达 miR-141-3p 作用相反。miR-141-3p 与 HMGB1 存在相互结合位点。HMGB1 (High mobility group box protein 1)被证实是参与动脉粥样硬化发展的关键因子, 在多种细胞中表达, 参与调控血管平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡[24]。体外实验研究显示 LncRNA OIP5-AS1 可以作为 ceRNA 下调 miR-141-3p 表达来增加 HMGB1 的表达。LncRNA OIP5-AS1 通过调节 miR-141-3p/HMGB1 轴调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移 [14]。

### 4.1.4. LncRNA SNHG12

LncRNA SNHG12 在 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞中高表达, miR766-5p 低表达。沉默 lncRNA SNHG12 抑制平滑肌细胞的增殖和迁移。通过荧光素酶基因检测报告显示, LncRNA SNHG12 直接靶向结合 miR766-5p, EIF5A 是 miR-766-5p 的靶基因。过表达 EIF5A 促进平滑肌细胞的增殖、迁移。EIF5A 是真核细胞中的一种小分子蛋白质, 在细胞增殖过程中发挥重要作用[25]。LncRNA SNHG12 通过充当 miR-766-5p 分子海绵, 下调 miR-766-5p 表达, 增强 EIF5A 基因表达进而影响血管平滑肌细胞的增殖。结果表明 LncRNA SNHG12 可通过调控 miR-766-5p/EIF5A 轴进而调控平滑肌细胞的增殖和迁移[15]。

### 4.1.5. LncRNA TUG1

LncRNA TUG1 (LncRNA Taurine upregulated gene 1)是长约 7.1 kb 的 LncRNA, 参与多种癌症的发生 [26]。LncRNA TUG1 在动脉粥样硬化患者血清和 ApoE-/-小鼠斑块组织中高表达, 靶基因 miR-21 高表达。Zheng 等人研究发现 LncRNATUG1 可能是通过 miR-21/PTEN 轴调节平滑肌细胞的增殖和迁移[27]。

## 4.2. LncRNAs 抑制血管平滑肌细胞增殖

### 4.2.1. LncRNA SCIRT

LncRNA SCIRT 参与调控癌症细胞的生长和分化, 加速肿瘤进展。LncRNA SCIRT 在动脉粥样硬化患者血浆中低表达, 靶基因 miR-146a 高表达。在平滑肌细胞中过表达 LncRNA SCIRT 和 miR-146a, 结

果表明, LncRNA SCIRT 抑制血管平滑肌细胞的增殖, miR-146a 的作用则相反。进一步验证发现 LncRNA SCIRT 可以抑制 miR-146a 在细胞增殖中的作用[17]。因此, LncRNA SCIRT 可以作为通过调节细胞增殖来治疗动脉粥样硬化的潜在靶点。

#### 4.2.2. LncRNA-MEG3

LncRNA-MEG3、Smad1 在动脉粥样硬化患者斑块组织中的低表达, 靶基因 miR-26a 表达相反。生物信息学分析显示动脉粥样硬化斑块中的 LncRNA-MEG3 水平与 miR-26a 水平呈负相关关系, 但与 Smad1 呈正相关关系。既往研究表明, miR-26a 通过调控 Smad1 的表达进而调节平滑肌细胞功能[28]。Yang Bai 等人在平滑肌细胞中过表达 LncRNA-MEG3, 发现 miR-26a 的表达下降, Smad1 mRNA 和蛋白水平上调。过表达 LncRNA-MEG3 抑制平滑肌细胞的增殖, 促进其凋亡[18]。因此推断, LncRNA-MEG3 作为 miR-26a 的 ceRNA 进而增强 Smad1 的表达, LncRNA-MEG3 可能通过调节 miR-26a /Smad1 轴调控平滑肌细胞的增殖和凋亡。

#### 4.2.3. LncRNA MEG8

LncRNA MEG8 在 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞中低表达, 靶基因 miR-181a-5p 高表达。过表达 LncRNA MEG8 显著抑制了平滑肌细胞的增殖和迁移。PPAR $\alpha$  是过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)家族的成员, 被激活后会抑制细胞周期从 G1 期抑制到 S 期, 进而抑制细胞的增殖和迁移。Boya Zhang 等人研究发现 LncRNA MEG8 可作为 miR-181a-5p 的海绵靶向调控 PPAR $\alpha$  基因的表达, LncRNA MEG8 可以通过 miR-181a-5p/PPAR $\alpha$  轴调节血管平滑肌细胞增殖和迁移[19]。

#### 4.2.4. LncRNA NEXN-AS1

LncRNA NEXN-AS1 在 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞中低表达, 靶基因 miR-33a/b 则相反。miR-33a/b 促进平滑肌细胞的增殖和迁移。同时将过表达 LncRNA NEXN-AS1 和 miR-33a/b 共转染, 结果显示共转染后逆转了 LncRNA NEXN-AS1 对平滑肌细胞的抑制作用。因此, LncRNA NEXN-AS1 通过调控 miR-33a/b 的表达进而调控平滑肌细胞的增殖和迁移[20]。

## 5. 小结与展望

本篇综述中主要总结了 LncRNAs 通过 ceRNA 调控机制参与血管平滑肌细胞的增殖。血管平滑肌细胞异常增殖是动脉粥样硬化发病机制的重要组成部分。血管平滑肌细胞异常增殖在动脉粥样硬化不同时期作用不同, 早期血管平滑肌细胞增殖是斑块形成的主要原因; 晚期血管平滑肌细胞异常增殖会增加斑块稳定性, 使斑块不易破裂。因此针对疾病不同时期, 采取不同的策略调控非常重要。LncRNAs 种类繁多, 越来越多的研究发现 LncRNAs 通过调控血管平滑肌细胞增殖进而影响动脉粥样硬化斑块的进展。动脉粥样硬化相关的 LncRNAs 与许多 miRNA 相互作用, 例如 miR-148b、miR-544a、miR-141-3p、miR-766-5p、miR-21、miR-146a、miR-26a、miR-181a-5p、miR-33a/b, 表明在动脉粥样硬化斑块进展过程中不同 LncRNAs 之间存在复杂的相互作用, 需要我们进行全面的探索来探索这些 LncRNAs 之间的相互作用。越来越多的 LncRNAs 通过与 miRNA 结合发挥海绵作用进而影响血管平滑肌细胞增殖。因此, LncRNAs 可以作为动脉粥样硬化诊断过程的标志物或治疗靶点。

## 参考文献

- [1] Cao, Q., Wu, J., Wang, X., et al. (2020) Noncoding RNAs in Vascular Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 7914957. <https://doi.org/10.1155/2020/7914957>
- [2] Fasolo, F., Di Gregoli, K., Maegdefessel, L., et al. (2019) Non-Coding RNAs in Cardiovascular Cell Biology and Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, **115**, 1732-1756. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz203>

- [3] Simion, V., Haemmig, S. and Feinberg, M.W. (2019) LncRNAs in Vascular Biology and Disease. *Vascular Pharmacology*, **114**, 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003>
- [4] Zhou, H., Wang, B., Yang, Y.X., et al. (2019) Long Noncoding RNAs in Pathological Cardiac Remodeling: A Review of the Update Literature. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 7159592. <https://doi.org/10.1155/2019/7159592>
- [5] Indolfi, C., Iaconetti, C., Gareri, C., et al. (2019) Non-Coding RNAs in Vascular Remodeling and Restenosis. *Vascular Pharmacology*, **114**, 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.006>
- [6] Wang, L., Cho, K.B., Li, Y., et al. (2019) Long Noncoding RNA (lncRNA)-Mediated Competing Endogenous RNA Networks Provide Novel Potential Biomarkers and Therapeutic Targets for Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5758. <https://doi.org/10.3390/ijms20225758>
- [7] Grootaert, M. and Bennett, M.R. (2021) Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis: Time for a Re-Assessment. *Cardiovascular Research*, **117**, 2326-2339. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab046>
- [8] Harman, J.L. and Jorgensen, H.F. (2019) The Role of Smooth Muscle Cells in Plaque Stability: Therapeutic Targeting Potential. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 3741-3753. <https://doi.org/10.1111/bph.14779>
- [9] Ding, Y., Tang, T., Lu, J. and Wang, J. (2021) Circ\_UBR4 Knockdown Alleviates Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Growth and Migration of Human Vascular Smooth Muscle Cells by Acting on the miR-637/FOXO4 Pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **78**, 534-543. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001098>
- [10] Lim, S. and Park, S. (2014) Role of Vascular Smooth Muscle Cell in the Inflammation of Atherosclerosis. *BMB Reports*, **47**, 1-7. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2014.47.1.285>
- [11] Kobiyama, K. and Ley, K. (2018) Atherosclerosis. *Circulation Research*, **123**, 1118-1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
- [12] Shi, X., Wei, Y.T., Li, H., et al. (2020) Long Non-Coding RNA H19 in Atherosclerosis: What Role? *Molecular Medicine*, **26**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00196-w>
- [13] Ghafouri-Fard, S., Gholipour, M. and Taheri, M. (2021) The Emerging Role of Long Non-Coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 632393. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.632393>
- [14] Dong, H., Jiang, G., Zhang, J., et al. (2022) LncRNA OIP5-AS1 Promotes the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via Regulating miR-141-3p/HMGB1 Pathway. *The American Journal of the Medical Sciences*, **363**, 538-547. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.02.012>
- [15] Liu, W., Che, J., Gu, Y., et al. (2021) Silencing of LncRNA SNHG12 Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via Targeting miR-766-5p/EIF5A Axis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 591-598.
- [16] Guo, C., Qi, Y., Qu, J., et al. (2020) Pathophysiological Functions of the lncRNA TUG1. *Current Pharmaceutical Design*, **26**, 688-700. <https://doi.org/10.2174/1381612826666191227154009>
- [17] Pardini, B. and Dragomir, M.P. (2021) SCIRT lncRNA Blocks the Shot of Breast Cancer Cells Self-Renewal Mechanism. *Cancer Research*, **81**, 535-536. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3903>
- [18] Bai, Y., Zhang, Q., Su, Y., et al. (2019) Modulation of the Proliferation/Apoptosis Balance of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis by lncRNA-MEG3 via Regulation of miR-26a/Smad1 Axis. *International Heart Journal*, **6**, 444-450. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-195>
- [19] Zhang, B., Dong, Y. and Zhao, Z. (2019) LncRNA MEG8 Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation, Migration and Apoptosis by Targeting PPAR $\alpha$ . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **510**, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.01.074>
- [20] Wu, L., Li, Y., Zhang, D., et al. (2019) LncRNA NEXN-AS1 Attenuates Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells through Sponging miR-33a/b. *RSC Advances*, **9**, 27856-27864. <https://doi.org/10.1039/C9RA06282C>
- [21] Wang, Y., Sun, X. and Sun, X. (2022) The Functions of Long Non-Coding RNA (lncRNA) H19 in the Heart. *Heart, Lung and Circulation*, **31**, 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.10.022>
- [22] Horita, H., Wysoczynski, C.L., Walker, L.A., Moulton, K.S., et al. (2016) Nuclear PTEN Functions as an Essential Regulator of SRF-Dependent Transcription to Control Smooth Muscle Differentiation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10830. <https://doi.org/10.1038/ncomms10830>
- [23] Zhang, L., Zhou, C., Qin, Q., et al. (2019) LncRNA LEF1-AS1 Regulates the Migration and Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells by Targeting miR-544a/PTEN Axis. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 14670-14678. <https://doi.org/10.1002/jcb.28728>
- [24] Pellegrini, L., Foglio, E., Pontemuzzo, E., et al. (2019) HMGB1 and Repair: Focus on the Heart. *Pharmacology &*

- Therapeutics*, **196**, 160-182. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.005>
- [25] Mathews, M.B. and Hershey, J.W. (2015) The Translation Factor eIF5A and Human Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, **1849**, 836-844. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2015.05.002>
- [26] Liu, Q., Liu, H., Cheng, H., *et al.* (2017) Downregulation of long Noncoding RNA TUG1 Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis through the TUG1/miR-142/ZEB2 Axis in Bladder Cancer Cells. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 2461-2471. <https://doi.org/10.2147/OTT.S124595>
- [27] Li, F.P., Lin, D.Q. and Gao, L.Y. (2018) LncRNA TUG1 Promotes Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cell and Atherosclerosis through Regulating miRNA-21/PTEN Axis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 7439-7447. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201811.16284>
- [28] Lokman, N.A., Ween, M.P., Oehler, M.K., *et al.* (2011) The Role of Annexin A2 in Tumorigenesis and Cancer Progression. *Cancer Microenvironment*, **4**, 199-208. <https://doi.org/10.1007/s12307-011-0064-9>.