

LncRNA 在心脑血管病中的研究进展

杨霞 王家璞 刘龙梅 王仲朝

(山西省心血管病医院 / 研究所, 山西医科大学附属心血管病医院 太原 030024)

摘要: 全球范围内, 心脑血管病位居主要致残和致死原因之一。已有研究明确指出, 长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, LncRNA) 在心脑血管病的起源和发展中具有关键的作用。本文旨在介绍 LncRNA 的结构特性、功能机制以及其在心脑血管病领域的研究进展, 为心脑血管疾病的基础研究提供新的思路。

关键词: LncRNA; 心血管病; 脑血管病; 研究进展

中图分类号: R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 2832-9317 (2023) 03-0069-06

DOI: 10.12424/HA.2023.047 **本文链接:** <https://www.oc-press.com/HA-202303-069.html>

一、长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, LncRNA) 概念

(一) LncRNA 的结构特征

LncRNA 是一类 RNA 分子, 其长度超过 200 个核苷酸, 不涉及蛋白质编码, 往往具有复杂多变的结构。LncRNA 包含: 正义 LncRNA、反义 LncRNA、双向 LncRNA、基因内 LncRNA 和基因间 LncRNA。相对于编码 RNA 而言, LncRNA 的保守性较低, 但其分子内却包含一些相对保守的序列。此外, LncRNA 的表达呈现出时空特异性, 表明其在生理生化功能上扮演着关键的角色。

(二) LncRNA 的功能机制

LncRNA 多样的功能机制包括: 染色质修饰、增强子样功能、RNA 剪接、细胞结构构建、X 染色体失活以及基因组印记等。其主要依赖于二级结构发挥功能。通过与蛋白质相互作用, LncRNA 可导致染色质的结构发生改变, 进而影响转录因子的功能等。亦可与 miRNA 在线性水平上进行结合, 间接影响 mRNA 表达, 进而影响 mRNA 的翻译、剪

接和降解过程。

1. LncRNA 在表观遗传学上的调控

表观遗传学探讨了可遗传的改变, 主要涉及到的是表现型和基因表达。这些改变并非由 DNA 序列的变化所引发, 而是由 LncRNA 参与的遗传基因调控所致。研究发现, LncRNA-Xist 并不会进入细胞质, 而是在核内, 与 X 染色体失活相关。通过建立无 pol-II 的核区域, 使得失活的 X 染色体一旦进入便发生聚集, 在其表面形成套装。失活的 X 染色体上的基因会进行甲基化等抑制性的组蛋白修饰, 使其启动子区域的 CpG 岛发生甲基化, 最终导致 X 染色体失活。

2. LncRNA 对转录及转录后的调控

一些 LncRNA 具备与转录因子结合的能力进而形成复合体, 可以控制基因的转录活性。LncRNA HSR1 与 HSF1 和 eEF1A 结合形成的复合物, 在细胞经历热休克发生应激反应时协调热休克蛋白的表达。LncRNA 还直接参与 mRNA 的后转录调控, 例如可变剪切、RNA 编辑、蛋白质翻译和运输等

基金项目: 山西省应用基础研究计划面上自然科学基金项目 (项目编号: 201901D111448), 山西省心血管病医院科研激励计划项目 (项目编号: XYS20200107)。

作者简介: 杨霞, 女, 硕士, 技师, 研究方向: 分子生物学技术。

王家璞, 男, 博士, 医师, 研究方向: 细胞自噬与心力衰竭。

刘龙梅 (通讯作者), 女, 硕士, 主任技师, 研究方向: RNA 与心肌修复。

王仲朝 (通讯作者), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 结构性心脏病学、冠脉 PCI。

生化过程。在 mRNA 的后转录调控中, antisense LncRNA 与 mRNA 的互补区域相结合, 从而影响一些剪切位点的选择, 控制 mRNA 的剪切过程, 对 RNA 编辑产生一定的影响。

3. 调控 miRNA

在一些肿瘤细胞和组织中, 携带有某些特定 miRNA 序列的 LncRNA 通过结合 miRNA 直接阻止 miRNA 同其靶标 mRNA 结合, 进而影响靶基因的表达量。

二、LncRNA 在心脑血管病中的研究进展

(一) LncRNA 在心肌肥厚中的研究进展

心肌肥厚常常发生于多种心脏疾病的进展期和终末期。Li 等进行了基因芯片筛查发现, 通过主动脉弓缩窄术获得小鼠肥厚心肌标本中 LncRNA BC088254 高表达, 且该 LncRNA 可能在小鼠心肌肥厚的发生发展过程中发挥了重要作用。Jiang 等观察到肥大心脏和心肌细胞中 LncRNA-ROR 表达显著增加, 其下调可以减弱心肌肥大。Cheng 等研究了 LncRNA ZEB2-AS1、磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 对细胞表面积的调控作用, 发现 LncRNA ZEB2-AS1 通过下调 PTEN 来促进心肌肥大。Zhu 等的研究发现 LncRNA-MIAT 上调了 miR-150 的表达, 加强了心肌细胞的病理发育, 促进了心肌肥大的进展。有研究表明, 在主动脉缩窄术处理的小鼠心肌细胞中 LncRNA UCA1 高表达。后者通过与 miR-184 竞争性结合来改善 HOXA9 mRNA 的表达, 从而介导心肌肥大的发展。另有文献表明, LncRNA PEG10 也可以通过调节 HOXA9 来加重心肌肥大。

(二) LncRNA 在室间隔缺损中的研究进展

室间隔缺损是一种常见的儿童先天性心脏病。Song 等采用 LncRNA 特异微阵列技术对 17-20 周龄的胎儿室间隔缺损标本的 LncRNA 表达谱进行了检测, 通过与正常人类胚胎心脏组织的转录谱进行比较后发现, 室间隔缺损标本中的心脏组织中有 800 多种 LncRNAs 的表达发生了上调, 有 600 多种 LncRNAs 的表达发生了下调。这表明 LncRNA 与室间隔缺损的发病密切相关。进一步研究发现, LncRNA UC.167 位于编码基因 Mef2c 的反向链上, 在正常胚胎发育过程中, UC.167 的表达水平逐渐下

降, 而 Mef2c 的表达水平逐渐上升。然而, 在室间隔缺损心肌组织中, UC.167 的表达显著上升。结果提示, 过表达 UC.167 可能抑制 Mef2c 的表达, 抑制心肌细胞的增殖并促进凋亡, 引起室间隔缺损的发生发展。

(三) LncRNA 在冠状动脉粥样硬化中的研究进展

冠状动脉粥样硬化常常表现为脂代谢紊乱、血管内皮受损、血管壁脂质沉积等, 是一种常见的慢性心血管系统疾病。研究发现, LncRNA 通过多种机制参与调节血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核巨噬细胞的功能, 从而影响动脉粥样硬化的发生发展。

1. LncRNA 可调控脂代谢过程

脂代谢异常几乎是动脉粥样硬化发展过程中的主要启动因素。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 在构成血浆高密度脂蛋白中起关键作用。Halley 等发现并鉴定了一种 ApoA1 的天然反义转录物 ApoA1-antisense (ApoA1-AS)。有种 LncRNA 通过抑制 ApoA1-AS 的表达, 进而上调 ApoA1, 从而影响血浆中高密度脂蛋白的表达水平。

2. LncRNA 可调节血管内皮功能

内皮细胞损伤导致血管内皮细胞功能障碍, 是动脉粥样硬化发生的不可或缺的阶段。业已证实 LncRNA 在调节内皮细胞功能中具有重要作用。Singh 等发现用氧化低密度脂蛋白刺激人脐静脉内皮细胞后, 共有 900 余个 LncRNAs 显著上调, 900 余个 LncRNAs 显著下调。这个结果提示, LncRNA 与冠状动脉粥样硬化的发生密切相关。

3. LncRNA 可调控血管平滑肌细胞的增殖

异常的血管平滑肌细胞增殖和迁移是动脉粥样硬化主要的病理基础之一。这些细胞不断迁移到内膜, 致内膜增厚, 促使动脉粥样硬化不稳定斑块的形成。研究显示, LncRNA 具备调节动脉粥样硬化细胞增殖和迁移的能力, 进而影响动脉粥样硬化的发展。Ballantyn 等发现, 过表达或敲低 LncRNA SIMLR 可以影响细胞增殖。LncRNA SIMLR 的表达受到白介素 1 α 和血小板源性生长因子的调节, 在不稳定的动脉粥样硬化斑块中表达增加, 在高血浆 C 反应蛋白患者的血浆中水平升高。提示通过调

控 LncRNA SIMLR 可能成为一种有效降低血管病变的策略。不仅如此, LncRNA 在细胞迁移方面也发挥着重要的调控作用。Michalik 等发现, 高度保守的 LncRNA MALAT1 在内皮细胞中高表达。沉默 MALAT1 可诱导细胞基底萌芽和迁移。然而, 这一过程会明显抑制血管内皮细胞的增殖。体内实验也证实了敲低 MALAT1 基因可以抑制内皮细胞的增殖。这些结果进一步表明, LncRNA 在调控细胞迁移方面举足轻重。

4. LncRNA 对单核巨噬细胞及炎症反应的影响

ox-LDL 表达升高是动脉粥样硬化的主要危险因素之一。激活 ox-LDL 可增强内皮细胞的粘附性, 吸引单核细胞粘附并迁移到内膜, 然后分化成巨噬细胞, 诱导动脉粥样硬化形成。Hu 等研究发现, THP-1 巨噬细胞衍生的泡沫细胞中, LncRNA RP5-833A20.1 与 hsa-miR-382-5p 互补竞争性结合核因子 IA 来降低 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等炎症细胞因子的水平。而 MALAT1 和 MEG3 也参与了 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症反应。

Carpenter 等使用了细菌脂肽 Pam3CSK4 刺激骨髓源巨噬细胞后进行全转录组水平的检测发现, 有 62 个 LncRNAs 表达, 且表达区域与免疫基因高度关联。其中 LncRNA-Cox2 表达最高, 由于位于前列腺素内过氧化物合酶 2 基因附近, 因此推断 LncRNA 也可能参与调控巨噬细胞致动脉粥样硬化的形成。

5. LncRNA 参与动脉粥样硬化晚期斑块稳定性的调控

Ye 等发现, GAS5 在动脉粥样硬化患者斑块和 ox-LDL 处理的 THP-1 细胞中均高表达。过表达 GAS5 可增加白细胞介素 -6 (IL-6)、IL- β 、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 等促炎因子以及趋化因子 MCP-1 的分泌, 进一步促进金属基质蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的表达, 加速了纤维帽的降解, 增加了斑块的不稳定性。LncRNA PELATON 是一种在单核细胞和巨噬细胞中特异性表达的 LncRNA。Hung 等对动脉粥样硬化斑块进行 RNA 测序发现, PELATON 在不稳定斑块中表达上调, 且与斑块坏死核心位置的巨噬细胞共定

位, 敲除巨噬细胞中的 PELATON 可以显著降低吞噬作用、脂质摄取和活性氧的产生。

(四) LncRNA 在心肌纤维化中的研究进展

心肌纤维化主要表现为心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化以及肌成纤维细胞的持续活化。这种过程导致细胞外基质的合成和降解失衡, 从而引起心室僵硬增加和心功能异常, 最终导致心力衰竭或心源性猝死。作为多种心血管疾病进展至晚期的共同病理特点和心脏重塑的基本过程, 心肌纤维化与心肌收缩和舒张功能障碍、心律失常以及不良预后密切相关。随着基因测序技术的广泛应用, 研究人员发现 LncRNA 没有一种通用的作用模式, 而是表现出相对特异的表达谱, 尤其在基因组印记、细胞周期调节、染色质重塑、增殖、分化、衰老、凋亡、分裂和代谢中。母系表达基因 3 (MEG3) 是一个编码长度为 1600 nt 的 LncRNA, 能够通过多种途径参与心肌纤维化的发生发展。Wu 等发现, MEG3 在小鼠心肌细胞和心肌成纤维细胞中广泛存在, 尤其在心肌成纤维细胞核内富集, 其通过与 RNA 结合蛋白形成 RNA-蛋白复合物, 参与心脏调控网络, 促进细胞凋亡。在心肌重塑过程中, MEG3 可调控转化生长因子 - β (TGF- β) 信号通路。Piccoli 等证明, 抑制 MEG3 会导致成纤维细胞中 TGF- β 异构体的表达下调, 提示抑制 MEG3 对 TGF- β 表达的影响可能有助于预防心肌纤维化的发展。

(五) LncRNA 在缺血性脑卒中中的研究进展

LncRNA 在脑组织缺血后异常表达。Dharap 等研究表明, 在大鼠皮质缺血再灌注 12 小时内, 有 300 余个 LncRNAs 表达翻倍上调, 80 余个 LncRNAs 表达显著下调, 其中 62 个与卒中敏感相关的 LncRNAs 与蛋白编码外显子基因有 90% 以上的序列同源性。这些卒中敏感的启动子 LncRNAs 的转录因子结合位点与同源蛋白编码基因高度相似。这些基因由于缺乏阅读框而无法编码蛋白, 这提示卒中中可以明显改变 LncRNA 的表达。Dharap 等在大鼠缺血的皮质中筛选出 170 余个 LncRNAs, 这些 LncRNAs 与染色质修饰蛋白 Sin3A 和 coREST 显著结合, 提示卒中诱导的 LncRNA 可以与染色质修饰

蛋白相结合,从而完成卒中后的表观遗传调控。

(六) LncRNA 在糖尿病心肌病中的研究进展

糖尿病心肌病 (Diabetic Cardiomyopathies, DCM) 是一种由糖尿病引起的心血管并发症,主要表现为心室肥大、间质及周围血管纤维化、冠状动脉基底膜增厚以及心肌微血管异常,最终导致心脏的收缩和舒张功能受损。测序显示 LncRNA 在包括 DCM 在内的许多疾病中扮演着关键的调控角色。在 DCM 患者中,大多数 LncRNAs 表达上调,作为 cnRNA 在转录后调控中发挥作用,促进细胞凋亡。研究发现,肺癌转移相关转录本 1 (MALAT1) 的上调能够抑制 miR-181a-5p,阻止其与促凋亡蛋白 p53 的结合。通过调节 EZH2/miR-22/ABCA1 信号通路也能促进心肌细胞凋亡。LncRNA 还参与调控心肌细胞自噬。在 DCM 患者的心肌细胞中,LncRNA 的表达影响了自噬的发生。自噬在 DCM 的病理过程中具有重要作用,过度的自噬会导致左室射血分数下降,从而影响心脏功能。雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 相关信号通路是参与细胞自噬的主要通路。ZHUO 等发现,在糖尿病大鼠心肌细胞中,LncRNA H19 的过度表达能够直接与 PRC2 催化的 Zeste 增强子同源物 2 (EZH2) 结合,降低 DIRAS3 的表达水平。通过抑制 mTOR 信号传导,可以抑制心肌细胞在高糖环境下的自噬活化。通过抑制 DCM 心肌细胞的自噬,可以改善左心室功能。有研究表明,在高糖处理的小鼠心肌细胞中,参与自噬调节的 LncRNA DCRF 表达上升,通过竞争性抑制作用减弱了 miR-551b-5p 对自噬调节基因 PCDH17 的抑制作用,从而诱导心肌细胞自噬,促使 DCM 的发生。在高糖处理的 H9C2 细胞和糖尿病大鼠心肌细胞中,GAS5 的表达下调,然而 GAS5 可以通过靶向 miR-221-3p/p27 通路促进心肌细胞自噬来逆转 DCM。

LncRNA 还可通过作为 cnRNA 调控基因的表达,影响 DCM 患者心肌间质纤维化的发生。LncRNA NORAD 和 ZFAS1 的上调分别通过调控 miR-125a-3p/Fyn 通路和 miR-9 来促使心肌纤维化的发生。在高糖处理的小鼠心脏成纤维细胞中,LncRNA Airn 的表达下降,而通过提高 Airn 的表达水平,可以通过 Airn/IMP2/p53 通路抑制心肌纤维化。

(七) LncRNA 在动脉瘤中的研究进展

在患有胸主动脉瘤的患者中,Wang 等观察到染色质重塑复合物核心催化亚基 (brahma-related gene1, BRG1) 在主动脉中层显著高表达。BRG1 高表达致主动脉平滑肌细胞凋亡增加,增殖减缓。当使用 siRNA 靶向 BRG1 基因敲除时,导致缺氧诱导因子 -1 α 反义 RNA1 的表达下降。相反,在 BRG1 过表达的平滑肌细胞中,缺氧诱导因子 -1 α 反义 RNA1 的表达上升。进一步使用 siRNA 抑制缺氧诱导因子 -1 α 反义 RNA1 后,平滑肌细胞的凋亡减少,增殖增加。这些结果表明,BRG1 和缺氧诱导因子 -1 α 反义 RNA1 协同作用,调控平滑肌细胞的增殖和凋亡,从而促使胸主动脉瘤的形成。

综上所述,本文通过全面概述 LncRNA 的结构特点和功能机制及其在心脑血管疾病领域的研究进展,为深入研究 LncRNA 在心脑血管疾病中的作用提供了一定的参考。目前关于 LncRNA 的研究仍处于基础起步阶段,其功能、结构及调控机制等方面,还需要进一步的探索与验证。

参考文献

- [1] Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth muscle enriched long noncoding RNA (SMILR) regulates cell proliferation [J]. *Circulation*, 2016, 133(21):2050-2065.
- [2] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNC cation: lncRNA localization and function [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045.
- [3] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, 341(6147):789-792.
- [4] Chen D, Zhang M. GAS regulates diabetic cardiomyopathy via miR-221-3p/p27 axis-associated autophagy [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):14.
- [5] Cheng Z, Liu L, Li Q. lncRNA ZEB2-AS1 stimulates cardiac hypertrophy by downregulating PTEN [J]. *Exp Ther Med*. 2020, 20(5):92.
- [6] Collins LJ, Chen XS. Ancestral RNA: the RNA biology of the eukaryotic ancestor [J]. *RNA Biol*, 2009, 6(5):495-502.
- [7] Cuttman M, Amit I, Carber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458(7235):223-227.

- [8] De Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the committee of translational research of the Heart Failure Association (HFA) of the European society of cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3): 272-285.
- [9] Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2800-2802.
- [10] Dharap A, Pokrzywa C, Vemuganti R. Increased binding of stroke-induced long non-coding RNAs to the transcriptional corepressors Sin3A and coREST [J]. *ASN Neuro*, 2013, 5(4): 283-289.
- [11] Feng Y, Xu W, Zhang W, et al. LncRNA DCRF regulates cardiomyocyte autophagy by targeting miR-551b-5p in diabetic cardiomyopathy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(15): 4558-4566.
- [12] Ghafouri-Fard S, Abak A, Talebi SF, et al. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112132.
- [13] Halley P, Kadakkuzha BM, Faghihi MA, et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(1): 222-230.
- [14] Heard E, Rougeulle C, Arnaud D, et al. Methylation of histone H3 at Lys-9 is an early mark on the X chromosome during X inactivation [J]. *Cell*, 2001, 107(6): 727-738.
- [15] Hirose T, Virnicchi G, Tanigawa A, et al. NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(1): 169-183.
- [16] Huangfu N, Xu Z, Zheng W, et al. LncRNA MALAT1 regulates oxLDL-induced CD36 expression via activating β -catenin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495 (3): 2111-2117.
- [17] Hung J, Scanlon JP, Mahmoud AD, et al. Novel plaque enriched long noncoding RNA in atherosclerotic macrophage regulation (PELATON) [J]. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 697-713.
- [18] Hu YW, Zhao JY, Li SF, et al. RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (1): 87-101.
- [19] Jiang F, Zhou X, Huang J. Long Non-Coding RNA-ROR Mediates the Reprogramming in Cardiac Hypertrophy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152767.
- [20] Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis [J]. *Matrix Biology*, 2018, 68-69: 490-506.
- [21] Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, et al. Control of RNA processing by a large non-coding RNA over-expressed in carcinomas [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(4): 671-676.
- [22] Li X, Zhang L, Liang J. Unraveling the Expression Profiles of Long Noncoding RNAs in Rat Cardiac Hypertrophy and Functions of lncRNA BC088254 in Cardiac Hypertrophy Induced by Transverse Aortic Constriction [J]. *Cardiology*, 2016, 134(2): 84-98.
- [23] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397.
- [24] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells [J]. *Cell*, 2010, 143(1): 46-58.
- [25] Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation [J]. *Mol Cell*, 2008, 32(2): 232-246.
- [26] Pant T, Dhanasekaran A, Fang J, et al. Current status and strategies of long noncoding RNA research for diabetic cardiomyopathy [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 197.
- [27] Peng T, Liu M, Hu L, et al. LncRNA Airn alleviates diabetic cardiac fibrosis by inhibiting activation of cardiac fibroblasts via a m6a-IMP2-p53 axis [J]. *Bio Direct*, 2022, 17(1): 32.
- [28] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [29] Reik W, Murrell A. Genomic imprinting. Silence across the border [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 408-409.
- [30] Singh KK, Matkar PN, Pan Y, et al. Endothelial long non-coding RNAs regulated by oxidized LDL [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1-2): 139-149.
- [31] Song G, Shen Y, Zhu J, et al. Integrated analysis of dysregulated LncRNA expression in fetal cardiac tissues with ventricular septal defect [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77492.
- [32] Song G, Shen Y, Ruan Z, et al. LncRNA-uc.167 influences cell proliferation, apoptosis and differentiation of P19

cells by regulating Mef2c[J]. *Gene*,2016,590(1):97-108.

[33] Terranova R, Yokobayashi S, Stadler MB, et al. Polycomb group proteins Ezh2 and Rnf2 direct genomic contraction and imprinted repression in early mouse embryos[J]. *Dev Cell*,2008,15(5):668-679.

[34] Travers JG, Tharp CA, Rubino M, et al. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen[J]. *J Clin Invest*,2022,132(5):e148554.

[35] Wang C, Liu G, Yang H, et al. MALAT1-mediated recruitment of the histone methyltransferase EZH2 to the microRNA-22 promoter leads to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Sci Total Environ*, 2021,766:142191.

[36] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression[J]. *Nature*,2011,472(7341):120-124.

[37] Washietl S, Kellis M, Garber M. Evolutionary dynamics and tissue specificity of human long noncoding RNAs in six mammals[J]. *Genome Res*,2014,24(4):616-628.

[38] Wang S, Zhang X, Yuan Y, et al. BRG1 expression is increased in thoracic aortic aneurysms and regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in vitro[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3):439-446.

[39] Wen ZQ, Li SH, Shui X, et al. LncRNA PEG10 aggravates cardiac hypertrophy through regulating HOXA9[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019,23(3 Suppl):281-286.

[40] Wu H, Zhao ZA, Liu J, et al. Long noncoding

RNA Meg3 regulates cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction[J]. *Gene Ther*,2018,25(8):511-523.

[41] Xu J, Bai J, Zhang X, et al. A comprehensive overview of lncRNA annotation resources[J]. *Brief Bioinform*,2017,18(2):236-249.

[42] Yan L, Liu Z, Yin H, et al. Silencing of MEG3 inhibited ox-LDL-induced inflammation and apoptosis in macrophages via modulation of the MEG3/miR-204/CDKN2A regulatory axis[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(4): 409-420.

[43] Ye J, Wang C, Wang D, et al. LncRBA GSA5, up-regulated by ox-LDL, aggravates inflammatory response and MMP expression in THP-1 macrophages by acting like a sponge for miR-221[J]. *Exp Cell Res*, 2018,369(2):348-355.

[44] Zhou C, Huang C, Wang J, et al. LncRNA MEG3 downregulation mediated by DNMT3b contributes to nickel malignant transformation of human bronchial epithelial cells via modulating PHLPP1 transcription and HIF-1 α translation [J]. *Oncogene*,2017,36(27):3878-3889.

[45] Zhuo C, Jiang R, Lin X, et al. LncRNA H19 inhibits autophagy by epigenetically silencing of DIRAS3 in diabetic cardiomyopathy[J]. *Oncotarget*, 2017,8(1):1429-1437.

[46] Zhou G, Li C, Feng J, et al. lncRNA UCA1 Is a Novel Regulator in Cardiomyocyte Hypertrophy through Targeting the miR-184/HOXA9 Axis[J]. *Cardiorenal Med*, 2018,8(2):130-139.

[47] Zhu XH, Yuan YX, Rao SL, et al. LncRNA MIAT enhances cardiac hypertrophy partly through sponging miR-150[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016,20(17):3653-3660.

Research Progress of LncRNA in Cardio-Cerebrovascular Diseases

Yang Xia Wang Jiapu Liu Longmei Wang Zhongchao

Abstract: Globally cardiovascular and cerebrovascular diseases rank as one of the major causes of disability and death. It has been clearly indicated that Long noncoding RNAs (LncRNA) have a key role in the origin and development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The aim of this paper is to introduce the structural properties and functional mechanisms of LncRNA as well as the research progress in the field of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and to provide new ideas for basic research on cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: LncRNA; cardiovascular disease; cerebrovascular disease; research progress