黎伟文,邓少东,陈建英. 非编码 RNA 在扩张型心肌病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 127-133.
Li WW, Deng SD, Chen JY. Review of the role of non-coding RNAs in dilated cardiomyopathy [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(12): 127-133.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.12.018

非编码 RNA 在扩张型心肌病中的研究进展

黎伟文[1,3],邓少东[2,3],陈建英[1*]

(1.广东医科大学附属医院 结构性心脏病专科,广东 湛江　524001;2.广东医科大学附属东莞第一医院 中医科,广东 东莞　523710;3.广东医科大学 第二临床医学院,广东 东莞　523808)

【摘要】 非编码 RNA(ncRNA)包括微 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)调控心肌发育、分化、代谢、死亡和重构等病理生理过程,因此可能参与扩张型心肌病(DCM)的发病机制。近年来,关于 ncRNA 在 DCM 中的研究主要集中于表达谱分析、标志物筛选和作用机制等方面,本文就此做一综述。概括而言,虽然大量研究已从循环血和心肌组织中筛选出一批有潜力的差异表达 ncRNA,但目前仅对 miRNA 和 lncRNA 作为 DCM 的诊断和预后标志物及治疗靶点进行了鉴定,迄今对于 circRNA 在 DCM 中的作用却不明确。考虑到 DCM 的病因复杂且具有异质性,今后研究应从更多临床样本中挖掘信息并通过基础研究进一步验证。阐释 ncRNA 尤其是 circRNA 在 DCM 中的潜在作用及机制将可为 DCM 的诊疗提供新方法和理论依据。

【关键词】 非编码 RNA;扩张型心肌病;表达谱;标志物;治疗
【中图分类号】 R-33　**【文献标识码】** A　**【文章编号】** 1671-7856 (2022) 12-0127-07

Review of the role of non-coding RNAs in dilated cardiomyopathy

LI Weiwen[1,3], DENG Shaodong[2,3], CHEN Jianying[1*]

(1. Department of Structural Cardiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China. 2. Department of Traditional Chinese Medicine, First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan 523710. 3. the Second Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Dongguan 523808)

【Abstract】 Non-coding RNAs (ncRNAs), including microRNAs (miRNAs), long-chain non-coding RNAs, and circular RNAs (circRNAs), regulate myocardial development, differentiation, metabolism, death, remodeling, and other pathophysiological processes, and may thus be involved in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy (DCM). We review recent research into the role of ncRNA in DCM, which has mainly focused on expression profiling, marker screening, and mechanistic exploration. Several differentially expressed ncRNAs have been screened out from circulating blood and myocardial tissue as potential diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets for DCM; however, studies of circRNAs are limited. Considering the complex and heterogeneous etiology of DCM, further studies including more clinical samples are needed to supplement and validate current findings. Elucidating the potential role and mechanism of ncRNAs, especially circRNAs, in DCM will provide new method and a theoretical basis for the diagnosis and treatment of DCM.

【Keywords】 non-coding RNA; dilated cardiomyopathy; expression profile; marker; therapy

---

[基金项目]广东医科大学学科建设项目(4SG21229GDGFY01)。
[作者简介]黎伟文(1986—),男,主治医师,本科,研究方向:结构性心脏病。E-mail:512908311@qq.com
[通信作者]陈建英(1969—),男,主任医师,硕士,研究方向:结构性心脏病。E-mail:jychen271@126.com

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)是一种不可逆转的心肌疾病,其特征为左心室增大和收缩功能障碍,从而导致心脏泵血功能降低,最终进展为心力衰竭(heart failure,HF)甚至死亡。DCM 具有异质性,与遗传异常、病毒感染、心肌炎症和其他病因有关[1-2],但其发病机制尚不明确。因此,探究与 DCM 相关的致病基因及其作用机制对防治具有重要意义。据报道,非编码 RNA(non-coding RNA,ncRNA)包括微 RNA(microRNA,miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)和环状 RNA(circular RNA,circRNA)参与调控心肌发育、分化、代谢、死亡及重构等病理生理过程[3]。笔者查阅了近五年的相关研究论文,对 ncRNA 在 DCM 中的作用及调控机制展开综述。

1 DCM 相关 ncRNA 的表达谱分析

微阵列和 RNA 测序(RNA sequencing,RNA-seq)作为转录组学研究的革命性工具,可以通过分析与特定疾病相关的差异表达基因(differentially expressed genes,DEG)来鉴定标志物,而且有助于发现参与疾病的信号通路及调控机制。目前,针对全转录组和特定 ncRNA 组的检测和分析已广泛应用于 DCM 的研究中,但具体作用机制有待进一步明确。

1.1 DCM 相关小 RNA

miRNA 是一种小 RNA 分子,被预测在转录后水平调节近 30%的基因表达,并与真核生物的发育和代谢广泛相关[4-5]。miRNA 在各种心血管疾病的发生和发展中也发挥着重要作用,如心律失常、心脏肥厚、心肌纤维化、动脉粥样硬化、心肌梗死等[6]。最近,Huang 等[7]用小 RNA 测序分析发现 DCM 患者外周血中 48 个表达失调的 miRNA 可能通过调节神经元分化过程和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路参与 DCM 的发病机制。Enes 等[8]则使用微阵列检测到 DCM 患儿的血浆 miR-618、miR-875-3p、miR-205、miR-194、miR-302a、miR-147 和 miR-544 表达水平降低,而 miR-518f 和 miR-454 表达水平升高。此外,Toro 等[9]采用 PCR 验证携带核纤层蛋白 A/C(lamin A/C,LMNA)基因致病性突变的家族性扩张型心肌病(familial dilated cardiomyopathy,FDCM)患者的循环 miRNA 表达谱,发现突变携带者的 let-7a-5p、miR-142-3p、miR-145-5p 和 miR-454-3p 水平显著升高。

相较于微阵列和测序需要采集足量数量的样本并投入较高的成本,应用生物信息学分析方法从数据库中挖掘已知信息已成为一种节省实验成本并快速获取有效信息的手段。Wang 等[10]对 GEO 数据库中获取的基因表达谱数据进行生物信息学分析,发现与 DCM 相关的 miRNA 包括 miR-9、miR-200 家族和 miR-30 家族。Huang 等[11]通过分析数据库中 miRNA-mRNA 相互作用网络来识别 DCM 的核心基因和 miRNA,发现 miR-144-3p、miR-363-3p、miR-9-3p、miR-21-3p、miR-144-5p、miR-338-3p 和 miR-770-5p 是重要的调节因子。

以上研究提示,多种 miRNA 可能是 DCM 的潜在标志物和治疗靶点。然而,不同的 DCM 的类型以及检测和分析方法均可能得出不同的结果,因此,需要进一步在更多临床样本和疾病模型中验证这些 miRNA 的作用及机制。

1.2 DCM 相关 lncRNA

lncRNA 是一组长度>200 nt 且不能编码蛋白的 RNA,通过与 miRNA 建立联系并与蛋白质相互作用来调节与其邻近或遥远的靶基因。研究已证实,lncRNA 通过调节心脏发育、体内稳态和再生对心血管疾病的进展发挥关键作用[12-13]。2018 年,Haas 等[14]通过评估全基因组中结构变异(structural variation,SV)与人类心脏中基因表达的联系,首次确认 DCM 导致 HF 相关的 SV 包括 3758 个 lncRNA 和 1756 个蛋白编码转录本,说明基因遗传变异引起的 lncRNA 表达变化控制表型变异。Huang 等[15]通过病例对照研究发现在 DCM 患者中差异表达的循环 lncRNA 主要与系统发育、器官形态发生和代谢调节有关。除了关于循环 lncRNA 的研究,Li 等[16]取 DCM 患者的心脏样本进行微阵列分析,并鉴定 RP11-21.2 和 XLOC_014288 等 lncRNA 在人心肌细胞、心脏成纤维细胞和心脏微血管内皮细胞中发挥不同的作用,而且可能影响患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。Cai 等[17]研究 DCM 患儿外周血中 lncRNA 的差异表达情况及其与左心室功能的关系,发现 NONHSAT252242.1、ENST000000596816、NONHSAT215378.1 和 NONHSAT137060.2 在心脏功能不同的患者中存在显著差异,但研究者未做进一步相关性分析。

最近研究表明,lncRNA 可以与 miRNA 相互作用,并通过(competing endogenous RNA,ceRNA)机

制间接与 mRNA 相互作用[13]。Tao 等[18]发现 DCM 患者的心脏样本中 miR-144-3p 和 miR-451a 下调而 miR-21-5p 上调,进一步分析发现,靶向 miR-144/451 的两个 lncRNA (NONHSAT001691 和 NONHSAT006358)与 DCM 高度相关,此外,靶向 miR-21 的 4 个 lncRNA (NONHSAT026953、NONHSAT006250、NONHSAT133928 和 NONHSAT041662)也与 DCM 显著相关。Chen 等[19]通过研究 DCM 相关的心脏 lncRNA 表达谱发现 8 个候选 lncRNA (FGD5-AS1、AC009113.1、WDFY3-AS2、NIFK-AS1、ZNF571-AS1、MIR100HG、AC079089.1 和 EIF3J-AS1)也可能通过 ceRNA 机制发挥功能。此外,Qiu 等[20]筛选并验证了 DCM 患者左心室组织差异表达的关键 lncNRA 如 KB1299A7.2、RP11-13E1.5、AC061961.2、LING01AS1、RP11-557H15.4、AC061961.2、LING01AS1、RP11-1313E1.5 等主要与 DCM 的疾病状态和进展有关。

此外,Charles 等[4]通过从 NCBI SRA 数据库中挖掘信息构建的 ceRNA 网络中鉴定出 3 个主要枢纽节点,包括 lncRNA(XIST)、miRNA(hsa-miR-195-5p)和 mRNA(neuro oncological ventral antigen 1, NOVA1)。

以上研究揭示 DCM 中 lncRNA 的作用极其广泛,提示其既可作为 DCM 的标志物也是影响 DCM 病理生理的关键因素,但是迄今仅有少数研究者做了后续研究,大多数差异表达 lncRNA 的功能仍然未知,因此值得进一步探究。

1.3　DCM 相关 circRNA

circRNA 与包含 5' 和 3' 端的线性 RNA 不同,其具有共价连接端,形成一个闭合连续环。由于环状结构,circRNA 对 RNA 酶(RNase)的降解具有抵抗力,因而比其他 RNA 更加稳定。circRNA 在调节转录、转录后、翻译和翻译后水平的基因表达中发挥重要作用。最近,circRNA 的 ceRNA 功能已成为一个研究热点。Lin 等[21]用来自 DCM 患者和健康对照组的心脏样本通过 RNA-seq 分析揭示,差异表达 circRNA 调控的 mRNA 与细胞大分子代谢、蛋白质修饰、细胞信号转导和蛋白质结合有关。Sun 等[22]使用 RNA 微阵列结合 PCR 验证检测出 DCM 患儿外周血中 circ_0067735 和 circ_0069972 下调而 circ_0070186 上调,其功能主要与心肌肥厚、重构、纤维化和自身免疫有关。此外,Dong 等[23]从 NCBI SRA 数据库中获取信息,分析出参与 DCM 异常调控的 circALMS1_6 与 miR-133 的结合潜力最高。

以上研究表明,circRNA 也同样地在 DCM 中发挥复杂作用。然而,目前关于 circRNA 与 DCM 之间的联系缺乏更深入的临床验证及机制研究,亟待今后研究来填补此空白。

2　ncRNA 作为 DCM 标志物的潜力

转录组学数据表明差异表达的 ncRNA 可能参与 DCM 的发病过程,因此三种主要的 ncRNA 理论上均可以作为 DCM 的标志物,虽然 circRNA 具有比 miRNA 和 lncRNA 更稳定的结构,但迄今为止仅有 miRNA 和 lncRNA 被报道,主要体现为对 DCM 诊断和预后的预测价值(见表 1)。检测样品可以来源于患者的外周血或心肌组织,相比而言,心肌组织的特异性更高,但对外周血进行检测更为方便快捷,因此,循环 ncRNA 作为一种非侵入性的生物标志物具有良好的应用前景。

2.1　ncRNA 的诊断价值

miRNA 和 lncRNA 都是外泌体携带的主要成分由于,外泌体能够保护其免被血液中的 RNase 降

表 1　ncRNA 在 DCM 诊断和预后预测中的作用

Table 1　Roles of ncRNA in the diagnosis and prognosis of DCM

作用 Roles	非编码 RNA ncRNA				参考文献 References
诊断 Diagnosis	miR-3135b	miR-3908	miR-5571-5p	miR-92b-5p	[9, 21, 24-30]
	miR-142-5p	miR-143-3p	miR-27b-3p	miR-126-3p	
	miR-320a	miR-29-5p	miR-154-5p	miR-182-5p	
	miR-182-5p	let-7a-5p	miR-142-3p	miR-145-5p	
	miR-454-3p	miR-454-3p	AC016722.3	AL589986.2	
	AC006007.1	AC092687.3	GS1-124K5.4	AC007126.1	
预后 Prognosis	XIST	IDI2-AS1	/	/	[32-35]
	miR-185	miR-133a	ENST00000507296	ENST00000532365	
	HAND2-AS1	/	/	/	

解,因此二者可均作为潜在的 DCM 标志物用于更准确的早期和鉴别诊断。Wang 等[24]检测出 DCM 患者血浆中显著升高的 miR-3135b、miR-3908 和 miR-5571-5p 有较好的诊断潜力,而且 miR-5571-5p 水平升高与 DCM 的严重程度有关。Wu 等[25]发现,DCM 并发急性心力衰竭患者的血清外泌体 miR-92b-5p 表达增加,并可作为 DCM 并发急性心力衰竭的潜在生物标志物。Jiao 等[26]证实,DCM 患儿的循环 miR-142-5p、miR-143-3-3p、miR-27b-3p 和 miR-126-3p 可能是诊断儿童 DCM 和评估 HF 的潜在生物标志物,重要的是,miR-126-3p 增加与 LVEF 呈显著负相关。最近,Zaragoza 等[27]研究表明,与 FDCM 突变致病基因 Bcl2 关联永生基因 3(Bcl2 associated athanogene 3, BAG3)相关的循环 miR-154-5p 和 miR-182-5p 组合具有诊断价值,然而进一步研究将需要长期随访,并扩大人群进行验证。此外,Toro 等[9]证实,let-7a-5p、miR-142-3p、miR-145-5p、miR-454-3p 以及它们的组合可以区分健康人、DCM 表型阴性的 LMNA 基因突变携带者和 LMNA 相关的 DCM 患者。关于 lncRNA 作为 DCM 诊断标志物的研究较少。Zhang 等[28]构建了基于 ceRNA 网络中 6 个 lncRNA (AC016722.3、AL589986.2、AC006007.1、AC092687.3、GS1-124K5.4 和 AC007126.1)的多元 Logistic 回归模型,证实这些 lncRNA 在训练集和验证集中均显示出对 DCM 诊断的高灵敏度和特异性。Luo 等[29]则利用生物信息学方法获得了 107 个有潜力的 lncRNA,并鉴定出中上调的 IDI2-AS1 和下调的 XIST 对 DCM 均具有良好的诊断价值。这些研究提示,无论上调还是下调的 ncRNA 都可作为 DCM 的新型诊断标志物,而且单用和联用均具有较好的诊断价值。

除了 DCM,缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy,ICM)也是引起 HF 的一个主要原因,因此需要在分子水平进行鉴别。Lin 等[21]应用微阵列分析 DCM 和 ICM 患者的循环 lncRNA 表达谱,发现 3,222 个 lncRNA 具有显著差异。但是该研究未扩大样本量验证相关 lncRNA 的鉴别诊断能力。此外,Brundin 等[30]研究发现,循环 miR-320a 增加 DCM 患者与健康对照之间的鉴别,而循环 miR-29-5p 则增加 DCM 与缺血性心脏病之间的鉴别。由于目前的研究有限,将来有必要筛选更多有效标志物用以鉴别诊断 DCM 和其它类型心肌病。

2.2 ncRNA 的预后价值

B 细胞通过诱导心肌细胞损伤和心肌纤维化,促进 DCM 的发展,Yu 等[31]曾报道,miR-185 参与人类 B 细胞的激活。后续研究显示,DCM 患者血浆 miR-185 的平均水平明显高于健康对照组,而且高表达 miR-185 患者的 LVEF、左心室舒张末直径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)和脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide,NT-proBNP)有显著改善,心血管死亡率和 HF 再入院率显著下降,可能与抗 β1-肾上腺素能受体(β1-adrenoceptor,β1-AR)抗体和分泌肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha,TNF-α)的 B 细胞水平降低有关[32]。此外,Rubiś 等[33]研究与纤维化相关的 miRNA 是否与 DCM 的心血管结局相关,发现 DCM 与循环冠状动脉旁路移植术患者心肌中的 miR-26、miR-29 和 miR-133a 表达水平存在差异,而相应的循环和心肌 miRNA 之间不相关,循环 miRNA 均不是联合终点的预测因子,而心肌 miR-133a 却是独立的预测因子。这些研究提示,miRNA 可能通过调节炎症和纤维化影响 DCM 的预后。

lncRNA 参与心血管疾病的发病机制,因此也可作为 DCM 的预后生物标志物。Zhang 等[34]评估循环 lncRNA 水平与 DCM 患者的 HF 严重程度之间的相关性,发现 ENST00000507296 和 ENST00000532365 与心脏功能显著相关,并可在至少一种人类心脏源性细胞中检测到二者表达,重要的是,循环 ENST00000507296 低水平与 DCM 患者的高生存率相关,因此可作为 DCM 患者预后的生物标志物。胰岛素样生长因子-1(isulin-like growth factor 1,IGF-1)信号在终末期 DCM 中受到抑制,Cheng 等[35]研究分析 IGF-1 和 HAND2-AS1 水平之间的相关性,发现终末期 DCM 患者的血浆 IGF-1 和 HAND2-AS1 水平明显低于健康对照组,随访研究显示,低水平的 IGF-1 或 HAND2-AS1 与低生存率具有显著相关,提示 HAND2-AS1 可能参与终末期 DCM。但是该研究未阐明 IGF-1 与 HAND2-AS1 之间的关系。总而言之,lncRNA 作为 DCM 的预后标志物在调控机制方面仍存在很大的未知空间。

3 ncRNA 作为 DCM 治疗靶点的潜力

迄今,关于 ncRNA 在 DCM 中的作用和机制研究较少,文献报道其主要与心肌细胞死亡、心肌重构和免疫炎症有关(见表 2),因此可能作为 DCM 治疗的潜在靶点。

表 2　ncRNA 在 DCM 病理生理中的调控作用

Table 2　Regulatory roles of ncRNA in DCM pathophysiology

作用 Roles	非编码 RNA ncRNA				参考文献 References
心肌细胞凋亡 Myocardial apoptosis	miR-21 miR-133a AC061961.2	miR-29a miR-133b H19	miR-29b miR-16 /	miR-29c miR-675 /	[20, 36-40]
心肌重构 Cardiac remodeling	miR-208a	miR-26	miR-30	miR-133a	[42-43]
免疫炎症 Immune inflammation	miR-451a	miR-146a-5p	/	/	[44-45]

3.1　ncRNA 对心肌细胞凋亡的影响

DCM 与心源性猝死和 HF 有关,但关于 DCM 的发病机制仍不明确。Wang 等[36]观察到 DCM 患者的心脏组织中存在广泛的纤维化和细胞凋亡,且 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达显著增加,此外,miR-21 上调而 miR-29 家族(miR-29a、miR-29b 和 miR-29c)和 miR-133 家族(miR-133a 和 miR-133b)下调,表明 Bcl-2 和特异性 miRNA 可能参与 DCM 的发病机制,并可能作为治疗靶点。Calderon-Dominguez 等[37]检测发现缺血性扩张型心肌病(IDCM)患者的血浆 miR-16 表达水平上调,进一步在体外实验中证实 miR-16 过表达增加心肌细胞凋亡,与其上调蛋白激酶 R 样内质网激酶(PRKR-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)/C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)通路从而诱导内质网应激有关。

lncRNA 的表达水平改变可能影响 DCM 的病理进程,然而,其作用的详细机制需要进一步研究。Chen 等[19]曾报道,DCM 患者的 lncRNA AC061961.2 下调。最近,Qiu 等[38]继续研究 AC061961.2 对 DCM 的影响,发现阿霉素诱导大鼠 DCM 模型的心脏组织中细胞凋亡有所增加而 AC061961.2 表达减少,进一步研究证实,AC061961.2 通过激活 Wnt/β-链蛋白(β-catenin)通路抑制内质网应激介导的 DCM 大鼠心肌细胞凋亡。Gabory 等[39]则在同样的 DCM 模型中发现,lncRNA H19 在心肌组织中的表达显著上调。Zhang 等[40]在此基础上进一步探讨 H19 在阿霉素诱导 DCM 中的潜在作用机制,研究结果显示,H19 敲除可降低心肌细胞凋亡,H19/miR-675 轴通过靶向增殖关联蛋白 2G4(PA2G4)促进心肌细胞凋亡,该作用机制可为阿霉素诱导 DCM 提供了一种新的治疗策略。

以上研究表明 miRNA 和 lncRNA 均参与调节 DCM 心肌细胞凋亡,而且两种 ncRNA 之间存在一定联系,因此靶向调节相关信号轴可能比单一靶向具有更好的改善效果。

3.2　ncRNA 对心肌重构的影响

已有研究表明,抑制 miR-208a 可以改善 HF 小鼠的心脏功能和生存率[41]。Zhou 等[42]应用 miRNA 微阵列分析发现 DCM 小鼠和 DCM 患者心肌的 miR-208b 表达上调,进一步研究其对心脏重构的影响,发现 miR-208b 过表达会导致心脏肥厚,ETS 类转录因子则是 miR-208b 的潜在靶点,提示 miR-208b 在心脏发育和生长中起重要作用。该研究表明,miR-208b 通过转录后基因表达调控参与 DCM 的心肌重构过程和发病机制,因此 miR-208b 可能是 DCM 的一个新治疗靶点。此外,Rubiś 等[43]发现外周血中与纤维化相关的 miRNA 包括 miR-21、miR-26、miR-29、miR-30 和 miR-133a 在 DCM 患者与对照组之间存在显著差异,但在新发和慢性以及心肌纤维化和非心肌纤维化的 DCM 患者中表达相似,其中 miR-26 与胞外基质纤维化相关,miR-26 和 miR-30 与胶原体积分数相关,miR-133a 与细胞外基质代谢相关,miR-26 和 miR-133a 与纤维化相关。但是该研究未在细胞或动物实验模型中进一步探讨 miRNA 的作用机制。

3.3　ncRNA 对免疫炎症的影响

$CD4^+$ T 细胞在 DCM 患者中异常激活,可能与该疾病的免疫发病机制有关。Zeng 等[44]研究 miRNA 失调是否与 DCM 中 $CD4^+$ T 细胞的激活有关,发现 DCM 患者的 $CD4^+$ T 细胞中 miR-451a 水平显著降低,而 miR-451a 下调通过靶向转录因子 Myc 促进 DCM 患者的 $CD4^+$ T 细胞激活和增殖,因此,调控 $CD4^+$ T 细胞中的 miR-451a 表达可能成为一种治疗 DCM 的新方法。研究表明,心肌球来源细胞(cardiosphere-derived cells,CDC)能改善生理性单心

室患者的心功能和预后,Hirai 等[45]确定 CDC 在猪 DCM 模型中的安全性和有效性后,在 I 期临床试验中进一步评估了 CDC 治疗的安全性和对心功能的影响;进一步的机制研究揭示,CDC 改善心功能并减轻心肌纤维化归功于其外泌体携带的 miR-146a-5p 可抑制促炎细胞因子,此外,通过转录组学分析鉴定出 CDC 来源外泌体中显著富集的 miRNA 主要包括 miR-126-5p、miR-132、miR-146a-5p、miR-181b、miR-210 和 miR-451,提示其可能通过激活内源性心脏修复机制诱导抗纤维化、抗凋亡和促血管生成。

4 总结与展望

不同类型的 ncRNA 在 DCM 中发挥不同的作用,而且它们之间也存在着相互作用。此外,样本来源不同以及 DCM 的复杂病因均可能影响转录组学结果,因此,大样本多中心临床研究和生物大数据分析都是必要的。虽然 ncRNA 的作用广泛,但目前关于其影响 DCM 发生、进展和转归的机制仍知之甚少。目前关于 ncRNA 与 DCM 的大多数研究仅停留在转录组学和生物信息学分析阶段,大样本验证及更深入的机制研究不够,目前功能较为明确的多是 miRNA,lnRNA 的研究相对较少,而 cicRNA 的作用和机制几乎未知。因此,今后的研究应结合临床和生物信息学数据并通过基础研究深入挖掘 ncRNA 的作用机制,从而寻找更多有效的潜在标志物和治疗靶点。此外,DCM 的异质性决定该疾病的发病机制极其复杂,在研究 ncRNA 的调控机制时需要进一步对该疾病从病因上进行细分。

参考文献:

[1] McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms [J]. Circ Res, 2017, 121(7): 731-748.

[2] Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 32.

[3] Mushtaq I, Ishtiaq A, Ali T, et al. An overview of non-coding RNAs and cardiovascular system [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1229: 3-45.

[4] Charles S, Natarajan J. Integrated regulatory network based on lncRNA-miRNA-mRNA-TF reveals key genes and sub-networks associated with dilated cardiomyopathy [J]. Comput Biol Chem, 2021, 92: 107500.

[5] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202-1207.

[6] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease [J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(5): 865-874.

[7] Huang G, Cao M, Huang Z, et al. Small RNA-sequencing identified the potential roles of neuron differentiation and MAPK signaling pathway in dilated cardiomyopathy [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108826.

[8] Enes Coşkun M, Kervancıoğlu M, Öztuzcu S, et al. Plasma microRNA profiling of children with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Biomarkers, 2016, 21(1): 56-61.

[9] Toro R, Blasco-Turrión S, Morales-Ponce FJ, et al. Plasma microRNAs as biomarkers for lamin A/C-related dilated cardiomyopathy [J]. J Mol Med (Berl), 2018, 96(8): 845-856.

[10] Wang L, Zhu L, Luan R, et al. Analyzing gene expression profiles in dilated cardiomyopathy via bioinformatics methods [J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(10): e4897.

[11] Huang K, Wen S, Huang J, et al. Integrated analysis of hub genes and miRNAs in dilated cardiomyopathy [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8925420.

[12] Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases [J]. Circ Res, 2015, 116(4): 737-750.

[13] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 5768-5775.

[14] Haas J, Mester S, Lai A, et al. Genomic structural variations lead to dysregulation of important coding and non-coding RNA species in dilated cardiomyopathy [J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(1): 107-120.

[15] Huang G, Liu J, Yang C, et al. RNA sequencing discloses the genome-wide profile of long noncoding RNAs in dilated cardiomyopathy [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 2569-2580.

[16] Li H, Chen C, Fan J, et al. Identification of cardiac long non-coding RNA profile in human dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(5): 747-758.

[17] Cai D, Han B, Sun W, et al. Differential expression profiles and functional analysis of long non-coding RNAs in children with dilated cardiomyopathy [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 617298.

[18] Tao L, Yang L, Huang X, et al. Reconstruction and analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in dilated cardiomyopathy [J]. Front Genet, 2019, 10: 1149.

[19] Chen YX, Ding J, Zhou WE, et al. Identification and functional prediction of long non-coding RNAs in dilated cardiomyopathy by bioinformatics analysis [J]. Front Genet, 2021, 12: 648111.

[20] Qiu Z, Ye B, Yin L, et al. Downregulation of AC061961.2, LINC01-AS1, and RP11-13E1.5 is associated with dilated cardiomyopathy progression [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 4460-4471.

[21] Lin Z, Zhao Y, Dai F, et al. Analysis of changes in circular RNA expression and construction of ceRNA networks in human dilated cardiomyopathy [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2572-2583.

[22] Sun W, Han B, Cai D, et al. Differential expression profiles and functional prediction of circular RNAs in pediatric dilated cardiomyopathy [J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 600170.

[23] Dong K, He X, Su H, et al. Genomic analysis of circular RNAs in heart [J]. BMC Med Genomics, 2020, 13(1): 167.

[24] Wang H, Chen F, Tong J, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for dilated cardiomyopathy [J]. Cardiol J, 2017, 24(1): 65-73.

[25] Wu T, Chen Y, Du Y, et al. Serum exosomal miR-92b-5p as a potential biomarker for acute heart failure caused by dilated cardiomyopathy [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(5): 1939-1950.

[26] Jiao M, You HZ, Yang XY, et al. Circulating microRNA signature for the diagnosis of childhood dilated cardiomyopathy [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 724.

[27] Zaragoza C, Saura M, Hernández I, et al. Differential expression of circulating miRNAs as a novel tool to assess BAG3-associated familial dilated cardiomyopathy [J]. Biosci Rep, 2019, 39(3): BSR20180934.

[28] Zhang H, Chen X, Zhang D, et al. Identification of a novel six-long noncoding RNA signature for molecular diagnosis of dilated cardiomyopathy [J]. DNA Cell Biol, 2020: 39(12): 2174-2183.

[29] Luo X, Luo P, Zhang Y. Identification of differentially expressed long non-coding RNAs associated with dilated cardiomyopathy using integrated bioinformatics approaches [J]. Drug Discov Ther, 2020, 14(4): 181-186.

[30] Brundin M, Wågsäter D, Alehagen U, et al. Circulating microRNA-29-5p can add to the discrimination between dilated cardiomyopathy and ischaemic heart disease [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(5): 3865-3874.

[31] Yu M, Liang W, Wen S, et al. EphB2 contributes to human naive B-cell activation and is regulated by miR-185 [J]. FASEB J, 2014, 28(8): 3609-3617.

[32] Yu M, Liang W, Xie Y, et al. Circulating miR-185 might be a novel biomarker for clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 33580.

[33] Rubiś P, Totoń-Żurańska J, Wiśniowska-Śmiałek S, et al. The relationship between myocardial fibrosis and myocardial microRNAs in dilated cardiomyopathy: a link between miR-133a and cardiovascular events [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(4): 2514-2517.

[34] Zhang X, Nie X, Yuan S, et al. Circulating long non-coding RNA ENST00000507296 is a prognostic indicator in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 16: 82-90.

[35] Cheng X, Jiang H. Long non-coding RNA HAND2-AS1 downregulation predicts poor survival of patients with end-stage dilated cardiomyopathy [J]. J Int Med Res, 2019, 47(8): 3690-3698.

[36] Wang Y, Li M, Xu L, et al. Expression of Bcl-2 and microRNAs in cardiac tissues of patients with dilated cardiomyopathy [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 359-365.

[37] Calderon-Dominguez M, Mangas A, Belmonte T, et al. Ischemic dilated cardiomyopathy pathophysiology through microRNA-16-5p [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(9): 740-749.

[38] Qiu Z, Chen W, Liu Y, et al. LncRNA AC061961.2 overexpression inhibited endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in dilated cardiomyopathy rats and cardiomyocytes via activating Wnt/β-catenin pathway [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(5): 494-503.

[39] Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development [J]. Bioessays, 2010, 32(6): 473-480.

[40] Zhang Y, Zhang M, Xu W, et al. The long non-coding RNA H19 promotes cardiomyocyte apoptosis in dilated cardiomyopathy [J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28588-28594.

[41] Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure [J]. Circulation, 2011, 124(14): 1537-1547.

[42] Zhou Q, Schötterl S, Backes D, et al. Inhibition of miR-208b improves cardiac function in titin-based dilated cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 634-641.

[43] Rubiś P, Totoń-Żurańska J, Wiśniowska-Śmiałek S, et al. Relations between circulating microRNAs (miR-21, miR-26, miR-29, miR-30 and miR-133a), extracellular matrix fibrosis and serum markers of fibrosis in dilated cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2017, 231: 201-206.

[44] Zeng Z, Wang K, Li Y, et al. Down-regulation of microRNA-451a facilitates the activation and proliferation of $CD4^+$ T cells by targeting Myc in patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 6004-6013.

[45] Hirai K, Ousaka D, Fukushima Y, et al. Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(573): eabb3336.

〔收稿日期〕2022-04-29