

LncRNA STEEL 对内皮功能及表观调控血管生成的研究进展

胡绍润^{1,2,3}, 杨沁之^{1,2,3}, 李田^{1,2,3}, 杨思祖^{1,3} 综述 罗茂^{1,2,3} 审校

西南医科大学:1. 教育部代谢性心血管疾病医药基础研究创新中心;2. 药学院 药理学系;3. 血栓与血管生物学泸州市重点实验室(泸州 646000)

【摘要】长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸、不编码蛋白质的功能性RNA分子,主要在转录中、转录后以及表观遗传水平调控基因表达。血管内皮细胞是指覆盖在血管腔表面的单层扁平细胞,为血液流动提供光滑的内表面,以维持全身血液循环的正常进行。部分lncRNA通过调节内皮细胞的增殖迁移、凋亡和血管形成,以维持特定的内皮细胞表型和功能,在血管生成中发挥不可替代的作用。LncRNA调节和血管生成之间的不平衡可能导致多种血管疾病,其中剪接转录内皮富集lncRNA(spliced transcript endothelial enriched lncRNA, STEEL)的表达升高在血管生成中发挥重要的表观遗传学调控作用,因此备受关注。本文综述了部分内皮富集的lncRNA对内皮功能影响的研究进展,尤其是lncRNA STEEL通过表观遗传调控对血管内皮细胞介导血管生成作用,为血管新生的机制研究及临床应用提供借鉴与参考。

【关键词】血管生成;内皮细胞;长链非编码RNA;表观遗传

【中图分类号】 R737.14

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.018

Advances on lncRNA STEEL in vascular endothelial function and epigenetic regulation of angiogenesis

HU Shaorun^{1,2,3}, YANG Qinzhi^{1,2,3}, LI Tian^{1,2,3}, YANG Sizhu^{1,3} reviewing LUO Mao^{1,2,3} checking

1. Basic Medicine Research Innovation Center for cardiometabolic diseases, Ministry of Education; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy; 3. Luzhou Municipal Key Laboratory of Thrombosis and Vascular Biology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Long non-coding RNA (lncRNA) is a functional RNA molecule with a length of more than 200 nucleotides and does not encode proteins. It is mainly involved in the regulation of gene expression at the transcriptional, post-transcriptional and epigenetic levels. Vascular endothelial cells are a single layer of flat cells that cover the surface of the blood artery lumen, providing a smooth inner surface for blood flow and ensuring appropriate blood circulation throughout the body. Some lncRNAs play an irreplaceable role in angiogenesis by regulating the proliferation, migration, apoptosis and tube formation of endothelial cells to maintain specialized endothelial cell phenotypes and functions. The imbalance between lncRNA regulation and angiogenesis may lead to a variety of vascular diseases. Spliced transcript endothelial enriched lncRNA (STEEL) plays an important role in the epigenetic regulation of angiogenesis, thereby it has attracted much attention. This article reviewed the research progress of the effect of some endothelial-enriched lncRNAs on endothelial function, especially lncRNA STEEL mediated angiogenesis in vascular endothelial cells through epigenetic regulation, which provided a reference for the mechanism research and clinical application of angiogenesis.

【Key words】 Angiogenesis; Endothelial cells; lncRNA; Epigenetic

血管生成(angiogenesis)在组织稳态和多种生理病理过程中都起着重要作用,例如癌症、糖尿病微血管并发症和其他血管疾病^[1-3],因此调节血管生成被认为是癌症和血管疾病的重要策略。血管内皮细胞是血管生成的关键驱动因素,具有多种生物学功能,其功能稳态对血管生成的调控至关重要^[4-5]。在某些疾病中,内皮功能失衡可能导致病理性血管新生,通过对内皮功能

进行干预可以抑制这一过程,而生长因子和细胞信号通路在这一过程中起着关键作用^[6]。迄今为止,关于内皮功能的研究已经确定了长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)对内皮细胞具有明显的功能影响^[7]。有证据表明,内皮功能相关lncRNA参与相关蛋白编码基因的调控,以多种形式调节内皮功能及心血管疾病发生、发展过程^[8]。随着对lncRNA调控机

基金项目:国家自然科学基金(82370419、81800434);四川省自然科学基金(2022NSFSC1601);四川省科技计划项目(2022YFS0627);四川省大学生创新创业训练计划项目(S202210632280)

通信作者:罗茂, E-mail: luomao20050908@163.com

引用本文:胡绍润,杨沁之,李田,等. LncRNA STEEL对内皮功能及表观调控血管生成的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(3):270-275. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.018.

制的深入研究,发现lncRNA可以参与靶基因的表达调控过程^[9-10]。表观遗传机制对内皮细胞功能的调节作用受到广泛关注,尤其剪接转录内皮富集lncRNA (spliced-transcript endothelial-enriched lncRNA, STEEL)可参与表观遗传机制调控内皮细胞血管生成^[11]。本文主要就内皮功能调节相关lncRNA的研究现状,特别是内皮细胞核内富集的lncRNA STEEL通过表观遗传调控对血管内皮细胞介导血管生成作用做一综述,以期对血管新生的机制研究及临床应用提供理论依据。

1 lncRNA的生物合成和表观遗传学调控

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸、不编码蛋白质的功能性RNA分子,大多数由RNA聚合酶II (RNA polymerase II, Pol II)转录,与mRNA的生物发生类似且具有相同的加工和输出途径,因此许多具有5'端m7G帽和3'端的多聚腺苷酸尾^[12-14]。与mRNA相比,lncRNA往往具有更少但更长的外显子,相对较低的表达水平和较差的序列保守性^[15]。基于亚细胞定位,lncRNA可分为细胞核类和细胞质类^[16-17]。位于细胞核或细胞质中的lncRNA具有不同的功能,核lncRNA在转录调控中起主要作用,而质lncRNA在转录后调控中起主要作用^[18-19]。lncRNA按照编码基因的位置可分为3类,即基因间区lncRNA (intergenic lncRNA)、内含子区lncRNA (intronic lncRNA)和反义编码区lncRNA (antisense lncRNA)。随着对lncRNA调控机制的进一步研究发现,lncRNA虽然缺乏可以检测的开放阅读框,但可以通过与DNA、RNA及蛋白质结合,参与靶基因的表达调控、转录调控、转录后调控和翻译后修饰等过程^[20-21]。研究证实,表观遗传调控因子可以在不改变遗传信息的情况下对DNA分子进行修饰包装。lncRNA可作为表观调控因子介导DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、核小体定位以及调节miRNA的表达等,激活或维持内皮细胞功能所必需基因的转录,从而在内皮细胞功能中发挥重要而独特的作用^[7, 22-23]。

2 内皮功能调节相关lncRNA的发现及研究现状

随着高通量测序技术的发展以及lncRNA的深入研究,发现lncRNA存在于不同的表达谱中,在基因表达调控、染色质重塑和细胞生物学等多个领域发挥重要作用^[24]。人们开始关注它们在内皮功能调节中的潜在作用,由此大量的内皮功能调节相关lncRNA被鉴定出来^[25]。然而,对于lncRNA控制基因表达和细胞信号通路机制的了解仍处于起步阶段,在病理生理刺激或血管疾病状态下只有少数lncRNA进行了功能性评估^[26]。其中,部分lncRNA所介导的心血管效应通过不同的机制调控基因表达,从而影响细胞表型介导血管

内皮细胞的功能^[12, 27]。

2.1 lncRNA与细胞增殖迁移

内皮细胞的增殖迁移是血管新生的关键步骤之一,它可以通过受体介导的信号通路、细胞因子等多种方式调节^[28-29]。血管内皮细胞的增殖迁移受多种细胞因子的调节,包括内皮细胞增殖或抑制因子,其中部分调节因子已证实受到lncRNA调控^[30]。例如,CHEN等^[31]研究发现在肺鳞状细胞癌(SQC)组织中LINC00173.v1特异性上调,通过整合miR-511-5p上调VEGFA表达,促进了血管内皮细胞的增殖、迁移以及SQC细胞的肿瘤发生。另外一项研究报道lncRNA NR2F1-AS1在乳腺癌细胞中促进胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)表达,进而激活人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中的IGF-1受体和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)途径的受体,增强HUVEC增殖,从而促进乳腺癌的血管生成^[32]。综上所述,lncRNA在多种疾病模型中都展现了调节血管内皮细胞增殖迁移的能力。

2.2 lncRNA与细胞凋亡和自噬

内皮细胞的凋亡可能导致血管内皮屏障的破坏,增加血管通透性,引发局部组织的水肿和炎症^[33-34]。自噬在维持内皮细胞稳态和对应激刺激方面也起着重要作用^[35]。适度的自噬有助于维持内皮细胞的功能,但过度的自噬可能导致内皮细胞损伤^[36-37]。有研究发现存在新的lncRNA可以双重调控内皮细胞凋亡和自噬,正如ZHAO等^[38]报道了lncRNA CA7-4可以促进高糖诱导的内皮细胞自噬和凋亡,进一步研究证实了lncRNA CA7-4可能通过整合MIR877-3P和MIR5680成为竞争内源性RNA,其中MIR877-3P通过与CA7-4结合,上调连环蛋白 β 1 (catenin beta 1, CTNNB1),引发连环蛋白 β 相互作用蛋白1 (catenin-beta interacting protein 1, CTNNBIP1)的降低;MIR5680通过与CA7-4结合,上调二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4)的表达,进而增加AMPK的磷酸化,发挥促进血管内皮细胞自噬和凋亡的作用。总之,lncRNA可参与内皮细胞凋亡和自噬的信号调节,起着促进或抑制下游信号的作用,影响内皮功能。

2.3 lncRNA与细胞炎症

在炎症过程中,内皮细胞会释放炎性细胞因子,导致血管内皮功能受损^[39]。受损的内皮细胞可能会导致血管收缩功能紊乱、白细胞黏附和迁移增加、血小板活化等,从而加重炎症反应和血管病变^[40-41]。已有较多研究证明,lncRNA是炎症介导内皮细胞内稳态失调的调节因子,可以通过直接或间接作用于炎症因子的表达,控制内皮炎症反应^[42]。研究发现lncRNA VINAS在小鼠主动脉内膜富集调节血管炎症,VINAS作为炎症的关键调节剂,调节NF- κ B和MAPK信号通路^[43]。敲

低VINAS降低了内皮细胞、血管平滑肌细胞和骨髓来源的巨噬细胞中关键炎症标志物,如MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 和COX-2的表达。VINAS沉默降低了白细胞黏附分子VCAM-1、e-选择素和ICAM-1的表达,减少了单核细胞对内皮细胞的黏附,进一步研究揭示了lncRNA DEPDC4是VINAS的同源基因,DEPDC4的下调复制了VINAS在人内皮细胞中的抗炎作用^[43]。此外,还有研究报道lncRNA FA2H-2与混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)基因启动子相互作用,抑制了MLKL的表达,缓解了OX-LDL诱导的内皮细胞炎症反应^[44]。因此,lncRNA对多种原因诱导内皮细胞炎症反应都具有调控作用,影响内皮细胞稳态的改变。

2.4 lncRNA与细胞焦亡

细胞焦亡可能导致内皮发生并加重炎症反应、血管通透性增加和血流改变等^[45-46]。近年研究发现lncRNA参与细胞焦亡,影响多种疾病的病理过程^[47]。有

研究指出,缺氧肺动脉内皮细胞(HPAECs)细胞核中lncRNA FENDRR过表达可抑制缺氧诱导的HPAEC焦亡。动力相关蛋白(DRP1)是FENDRR的下游靶基因,而FENDRR与DRP1的启动子形成RNA-DNA三联体,导致DRP1启动子甲基化增加,从而降低DRP1的转录水平,所以伴有m6A RNA甲基化的lncRNA FENDRR能够介导DRP1 DNA甲基化调节缺氧诱导的肺动脉内皮细胞焦亡^[48]。总之,已经有证据表明lncRNA在直接或间接调节细胞焦亡信号通路中起着重要作用,可能为心血管疾病的诊断和治疗的研究提供新的思路。

lncRNA作为非编码RNA分子,广泛参与内皮细胞的增殖迁移、凋亡自噬等多种生物过程。尽管大量研究指出lncRNA参与血管内皮细胞的诸多功能,但目前只查明少数lncRNA的生物学功能,多数lncRNA仍然有待深入研究。综合前人研究成果,表1列出了已经证实的部分与血管内皮细胞功能相关的lncRNA。

表1 与内皮功能调节相关的lncRNA
Table 1 lncRNA associated with endothelial function regulation

lncRNA	病理状态表达水平	调控通路相关细胞因子	功能	参考文献
LINC00173.v1	上调	miR-511-5p、VEGFA	促进内皮细胞增殖迁移	[31]
lncRNA NR2F1-AS1	上调	IGF-1、ERK	促进内皮细胞增殖迁移	[32]
lncRNA RNCR3	上调	TNF- α 、PDGF-bb、IL-1 β 、miR-185-5p	促进内皮细胞增殖和炎症反应	[49]
lncRNA CA7-4	上调	MIR877-3P、MIR5680、CTNNB1、CTNNBIP1、DPP4、AMPK	促进内皮细胞自噬和凋亡	[38]
LINC00174	上调	SRSF1、p53	抑制内皮细胞自噬和凋亡	[50]
lncRNA NORAD	下调	NF- κ B、p53、p21	促进内皮细胞凋亡和衰老	[51]
lncRNA VINAS	下调	NF- κ B、MAPK	减弱血管内皮炎症反应	[43]
lncRNA FA2H-2	上调	MLKL	降低内皮细胞炎症反应	[44]
lncRNA FENDRR	下调	DRP1、m6A	抑制内皮细胞焦亡	[48]
lncRNA HOTAIR	上调	miR-22、NLRP3	促进内皮细胞焦亡	[52]
lncRNA MEG3	上调	miR-223、NLRP3	促进内皮细胞焦亡	[53]

3 血管内皮功能相关lncRNA STEEL

lncRNA作为剪切应力诱导基因表达的表现遗传调控因子被研究,从而发现了剪接转录的内皮富集lncRNA(STEEL)^[54]。STEEL(也称为HOXD-AS1、HAGLR和Mdgt)是一个剪接反义转录的聚腺苷化lncRNA,转录于人类染色体2q31.1区HOXD簇中HOXD1和HOXD3的编码基因之间,由4 086个核苷酸组成^[55]。STEEL主要定位在细胞核,在内皮细胞富集,在非表达细胞类型(如主动脉平滑肌细胞(HASMC))中被显著抑制^[11]。通过微阵列矩阵鉴定内皮细胞富集的lncRNA,具有流动调节的STEEL被首次发现,并且在促血管生成方面有重要作用。内皮位于血管壁中的独特位置,对血流和心动周期产生的机械力可以做出快速而敏感的反应^[56]。血流动力学剪切应力是作用在血管内皮细胞上的摩擦力,对于正常生理条件下的内皮稳态至关重

要^[57]。研究发现,层流剪切应力可保护动脉免受动脉粥样硬化的风险并减少内皮炎症^[58]。STEEL将层流剪切应力与血管生成的过程联系起来,在静态条件下STEEL将血管舒缩张力的关键介质内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和血流动力学的关键传感因子Krüppel样转录因子2(krüppel-like transcription factor 2, KLF2)的表达维持在血管生成所需的基础水平。进一步研究发现STEEL通过表观遗传机制调节eNOS和KLF2的表达^[11]。此外,STEEL还可以与基因组区域蛋白质或定位的调节蛋白结合调控靶基因的表达,这确定了一种lncRNA与蛋白质的相互作用机制,在转录调控、DNA损伤修复和心血管疾病中扮演重要角色。还有研究报道了另一种具有流动调节的增强eNOS表达的lncRNA(lncRNA that enhances eNOS expression, LEENE)。通过结合转录组和染色质相互作用组分析的综合方法鉴定LEENE。LEENE可能通过

两层调节来增强 eNOS 表达:(1)LEENE 增强子作为远端增强子,与 eNOS 启动子形成邻近关联;(2)在这种染色体背景下,KLF2/KLF4 诱导的 LEENE RNA 转录,促进 Pol II 的结合,以及 eNOS 的新生 RNA 转录。在基因组(即 DNA)或转录(即 RNA)水平上抑制 LEENE,从而抑制 eNOS 转录,而 LEENE 的过表达会增加 eNOS 及其衍生 NO 生物利用度的水平^[59]。总之,对 STEEL 的研究为基因表达的表观遗传调控和新的 lncRNA 与蛋白相互作用提供了证据。这些机制的阐明为健康和疾病中内皮基因表达的表观遗传调控提供了新的见解。

4 LncRNA STEEL 参与表观遗传调控血管生成的机制

研究表明 lncRNA 对血管新生的调控作用,一方面参与调控血管新生相关蛋白的表达,主要调控内皮细胞、血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、miRNA 等生物分子的表达;另一方面是参与调控血管新生相关信号通路^[60-61]。STEEL 主要参与表观遗传机制与多种细胞因子相互作用,影响血管生成过程,这提示可以通过调控 STEEL 表达,治疗异常血管生成诱发的诸多疾病。

4.1 STEEL 可参与组蛋白甲基化修饰调节靶基因转录进而影响血管生成的进程

STEEL 主要位于细胞核。当 STEEL 基因敲除后,剪切敏感基因 KLF2/eNOS 启动子的活性、eNOS 启动子的染色质可及性以及 KLF2/eNOS 启动子的激活标记组蛋白 3 第 4 号位赖氨酸三甲基化降低,KLF2 和 eNOS 启动子的核小体占有量增加,这说明了 STEEL 可参与表观遗传机制调控 KLF2 和 eNOS 基因的表达。此外,血管内皮细胞能够感知血流动力学变化和血源性信号,并通过释放血管活性物质做出反应,对血管生成的影响是必不可少的^[62]。研究发现,STEEL 一方面在无血流的情况下维持 KLF2 和 eNOS 的基础表达,另一方面起着诱导 KLF2 和 eNOS 表达增加的作用。有趣的是,KLF2 的过表达下调了 STEEL 表达,这表明 STEEL 会受到 KLF2 和 eNOS 的反馈抑制且不受层流因素的影响。进一步研究发现,血流剪切应力增加后会通过 eNOS 基因表达和 eNOS 启动子转录的激活实现 NO 释放增加,进而调节血管内皮生成因子的生成来调控血管生成。此外,NICOLI 等^[63]在斑马鱼主动脉弓上发现血管生成的出芽需要一个流动诱导的遗传途径,其中血流诱导的锌指转录因子 KLF2a 能够刺激内皮特异性 miR-126 的表达来激活 VEGF 信号。KLF2a 作用于 miR-126 的上游,诱导流动刺激的血管生成。miR-126 作用于 KLF2a 的下游,通过抑制两种 VEGF 信号通路,阻滞蛋白磷脂酰肌醇-3-激酶调控亚基 2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2) 和 Sprouty 相关

EVH1 域含蛋白(sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1, SPRED1),促进受血流刺激的血管生成。

4.2 STEEL 可以与基因组区域蛋白或与定位的调节蛋白结合参与染色质重塑影响靶基因的表达

研究发现 STEEL 能够与聚 ADP 核糖基酶(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1)相互作用,调控靶基因的表达,进而影响血管生成。有研究指出 PARP1 没有已知的 RNA 结合域,通常与染色质、染色质修饰因子或转录因子相互作用,成为转录调控的积极辅助因子,从而介导 PARP1 在靶基因组位点上的占据,具有重排核小体、调节染色质的能力^[64]。此外,STEEL 与 PARP1 具有相关性是因为:(1)PARP1 是最丰富的结合蛋白之一,与调控染色质结构的 lncRNA(XIST)结合蛋白相比是唯一的^[65-66];(2)PARP1 具有基因调节功能,被认为是表观遗传途径的调控因子^[67-68];(3)与 PARP1 相互作用中的 STEEL 能够结合多个蛋白质。研究发现 STEEL 可以将 PARP1 招募到靶基因的启动子区域,当 STEEL 敲低后,KLF2 启动子区募集的 PARP1 显著减少,降低了 VEGF 的表达,揭示了 STEEL 可与 PARP1 相互作用,促进 PARP1 招募到靶基因的启动子区域,提高 VEGF 表达,从而促进血管新生^[69]。所以 STEEL 通过与 PARP1 相互作用显著增加 PARP1 被 KLF2 启动子区募集,通过上调 VEGF 促进血管生成。

综上所述,STEEL 与 PARP1 形成核糖核蛋白复合物,同时也能调节 eNOS 和 KLF2 的表达,进一步影响 VEGF 的表达及其他信号通路调节内皮细胞的增殖迁移影响血管生成。综合当前研究现状,推测绘制了 STEEL 参与表观遗传促进血管生成可能的调控通路,如图 1 所示。

5 小结

血管生成异常可能是多种血管疾病或癌症的潜在因素,揭示潜在的分子机制对其治疗具有积极作用。大量研究已经证实部分内皮功能相关 lncRNA 是血管生成的重要调节因子,对多种疾病起着重要作用,包括肿瘤、糖尿病并发症等。尤其是 STEEL 作为第一个被发现在内皮细胞特异性富集的 lncRNA,主要参与表观遗传机制介导靶基因的转录过程进而调控血管生成。LncRNA 研究与表观遗传学的结合用于阐明核 lncRNA STEEL 与血管生成之间的调控网络,这将加深 lncRNA 通过表观遗传机制参与许多血管生成性疾病发展的理解,并提供新的治疗策略。期望未来,通过表观遗传学观点的研究新策略能够发现更多内皮功能相关 lncRNA 在血管生成性疾病中所起的作用。

6 参考文献

[1] SCHAAF M B, HOUBAERT D, MEÇE O, *et al.* Autophagy in

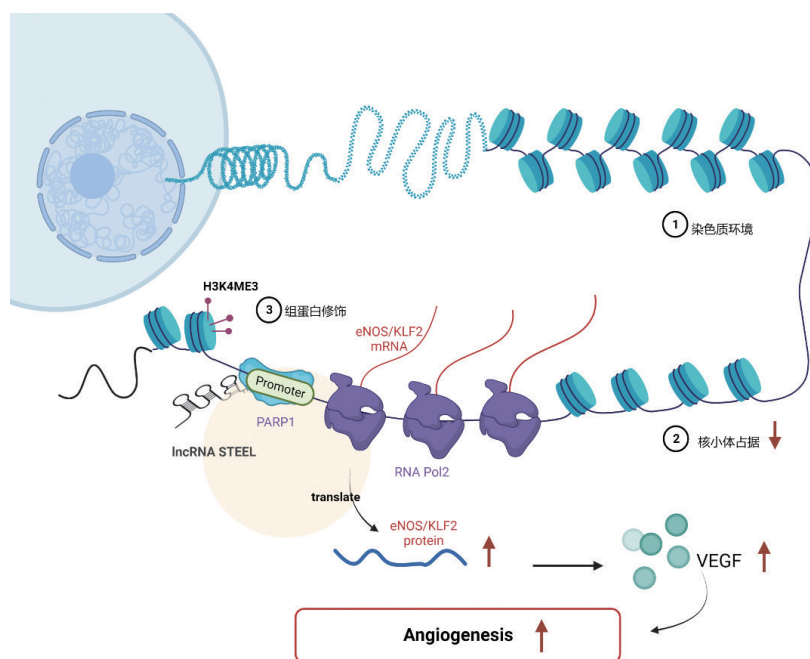


图1 STEEL参与表观遗传学机制的核小体占据、组蛋白修饰调控血管生成

Figure 1 STEEL participates in epigenetic mechanisms to regulate angiogenesis, including nucleosome occupancy and histone modifications

- endothelial cells and tumor angiogenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4):665-679.
- [2] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(3):313-347.
- [3] EELLEN G, TREPS L, LI X R, *et al*. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated [J]. *Circ Res*, 2020, 127(2):310-329.
- [4] SUBRAMANIAM N, NAIR R, MARSDEN P A. Epigenetic regulation of the vascular endothelium by angiogenic lncRNAs[J]. *Front Genet*. 2021 Aug 26;12:668313.
- [5] GUREVICH D B, DAVID D T, SUNDARARAMAN A, *et al*. Endothelial heterogeneity in development and wound healing[J]. *Cells*, 2021, 10(9):2338.
- [6] EELLEN G, DE Z P, TREPS L, *et al*. Endothelial cell metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):3-58.
- [7] 张丽娜, 姚德山, 沈慧, 等. lncRNA在动脉粥样硬化病变中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(22):4390-4394.
- [8] CAO M Y, LUO H S, LI D N, *et al*. Research advances on circulating long noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*. 2022 Apr 15;353:109-117.
- [9] YUJING CHI, DI WANG, JUNPEI WANG, *et al*. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers[J]. *Cells*, 2019, 8(9):1015.
- [10] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12):2252-2266.
- [11] MAN H S J, SUKUMAR A N, LAM G C, *et al*. Angiogenic patterning by STEEL, an endothelial-enriched long noncoding RNA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 6;115(10):2401-2406.
- [12] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, *et al*. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2):96-118.
- [13] SCHULTE C, BARWARI T, JOSHI A, *et al*. Comparative analysis of circulating noncoding RNAs versus protein biomarkers in the detection of myocardial injury[J]. *Circ Res*. 2019 Jul 19;125(3):328-340.
- [14] 茅芯慧, 张献全. 长链非编码RNA HOX转录反义RNA在肺癌中的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志* 2017, 10(01):86-89.
- [15] AKINCILAR SC, WU L, NG QF, *et al*. NAIL: an evolutionarily conserved lncRNA essential for licensing coordinated activation of p38 and NFκB in colitis[J]. *Gut*. 2021 Oct;70(10):1857-1871.
- [16] CHENG Z, ZHANG Q, YIN A, *et al*. The long non-coding RNA uc.4 influences cell differentiation through the TGF-beta signaling pathway[J]. *Exp Mol Med*. 2018 Feb 16;50(2):e447.
- [17] LI G Y, WANG W, SUN J Y, *et al*. Long non-coding RNAs AC026904.1 and UCA1: a "one-two punch" for TGF-β-induced SNAIL2 activation and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Theranostics*. 2018 Apr 15;8(10):2846-2861.
- [18] 刘涛, 何志军, 陈文, 等. 长链非编码RNA在糖尿病溃疡中的作用机制[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2023, 32(1):94-100.
- [19] ZHU Y, YOU J, WEI W, *et al*. Downregulated lncRNA RCPD promotes differentiation of embryonic stem cells into cardiac pacemaker-like cells by suppressing HCN₄ promoter methylation[J]. *Cell Death Dis*. 2021 Jul 2;12(7):667.
- [20] 林秀, 孙赛, 毛越苹. 长链非编码RNA在硬皮病表观遗传学发病机制中的研究进展[J]. *广东医学*, 2019, 40(S1):227-229.
- [21] DANGELMAIER E, LAZAR S B, LAL A. Long noncoding RNAs: p53's secret weapon in the fight against cancer?[J]. *PLoS Biol*. 2019 Feb 13;17(2):e3000143.
- [22] ADEEGBE D O, LIU S W, HATTERSLEY M M, *et al*. BET bromodomain inhibition cooperates with PD-1 blockade to facilitate antitumor response in kras-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*. 2018 Oct;6(10):1234-1245.
- [23] ZHOU W X, WANG S, WU T C, *et al*. Gene expression and methylation profiles show the involvement of POMC in primary hyperparathyroidism[J]. *J Transl Med*. 2022 Aug 16;20(1):368.
- [24] NOJIMA T, PROUDFOOT N J. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jun;23(6):389-406.
- [25] MICHALIK K M, YOU X T, MANAVSKI Y, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1389-1397.
- [26] SIMION V, HAEMMING S, FEINBERG M W. lncRNAs in vascular biology and disease[J]. *Vascul Pharmacol*. 2019 Mar; 114:145-156.
- [27] GIMBRONE M A Jr, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-636.
- [28] NOWAK-SLIWINSKA P, ALITALO K, ALLEN E, *et al*. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays[J]. *Angiogenesis*. 2018 Aug;21(3):425-532.
- [29] NORTON K A, POPEL A S. Effects of endothelial cell proliferation and migration rates in a computational model of sprouting angiogenesis[J]. *Sci Rep*. 2016 Nov 14;6:36992.
- [30] 谭晓勇, 方丹, 吴剑波, 等. miR-21对血管内皮功能及血管生成调节作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(12):

- 2299-2304.
- [31] CHEN J, LIU A, WANG Z, *et al.* LINC00173.v1 promotes angiogenesis and progression of lung squamous cell carcinoma by sponging miR-511-5p to regulate VEGFA expression[J]. *Mol Cancer*. 2020 May 30;19(1):98.
- [32] ZHANG Q, LI T F, WANG Z C, *et al.* lncRNA NR2F1-AS1 promotes breast cancer angiogenesis through activating IGF-1/IGF-1R/ERK pathway[J]. *J Cell Mol Med*. 2020 Jul; 24 (14): 8236-8247.
- [33] YAO M, LI F, XU L, *et al.* 24-Dehydrocholesterol reductase alleviates oxidative damage-induced apoptosis in alveolar epithelial cells via regulating Phosphatidylinositol-3-Kinase/Protein Kinase B activation[J]. *Bioengineered*. 2022 Jan;13(1):155-163.
- [34] SAEMISCH M, BALCELLS M, RIESINGER L, *et al.* Subendothelial matrix components influence endothelial cell apoptosis in vitro[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019 Feb 1;316(2):C210-C222.
- [35] HUA Y, ZHANG J, LIU Q, *et al.* The induction of endothelial autophagy and its role in the development of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 23;9:831847.
- [36] LIU H, LIU P, SHI X, *et al.* NR4A2 protects cardiomyocytes against myocardial infarction injury by promoting autophagy[J]. *Cell Death Discov*. 2018 Feb 15;4:27.
- [37] 李莉, 邹志敏, 李琴等. 核外p53通过AMPK/mTOR信号抑制自噬并促进热打击诱导的血管内皮细胞损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(11):1664-1671.
- [38] ZHAO X, SU L, HE X Y, *et al.* Long noncoding RNA CA7-4 promotes autophagy and apoptosis via sponging MIR877-3P and MIR5680 in high glucose-induced vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*. 2020 Jan;16(1):70-85.
- [39] SAPP R M, CHESNEY C A, SPRINGER C B, *et al.* Race-specific changes in endothelial inflammation and microRNA in response to an acute inflammatory stimulus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Jun 1;320(6):H2371-H2384.
- [40] SUN H J, HOU B, WANG X, *et al.* Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases; role of long non-coding RNAs[J]. *Life Sci*. 2016 Dec 15;167:6-11.
- [41] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243-249.
- [42] ARYAL B, SUÁREZ Y. Non-coding RNA regulation of endothelial and macrophage functions during atherosclerosis[J]. *Vascu Pharmacol*. 2019 Mar;114:64-75.
- [43] SIMION V, ZHOU H, PIERCE J B, *et al.* LncRNA VINAS regulates atherosclerosis by modulating NF- κ B and MAPK signaling[J]. *JCI Insight*. 2020 Nov 5;5(21):e140627.
- [44] GUO F X, WU Q, LI P, *et al.* The role of the LncRNA-FA2H2-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling[J]. *Cell Death Differ*. 2019 Sep;26(9):1670-1687.
- [45] HE X, FAN X, BAI B, *et al.* Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*. 2021 Mar;165:105447.
- [46] 王文连, 林欣, 胡俊锋. 炎性小体在肺部疾病中的作用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18(04):404-408.
- [47] LU Y, LU Y, MENG J, *et al.* Pyroptosis and its regulation in diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Physiol*. 2022 Jan 25;12:791848.
- [48] WANG X, LI Q, HE S, *et al.* LncRNA FENRR with m6A RNA methylation regulates hypoxia-induced pulmonary artery endothelial cell pyroptosis by mediating DRP1 DNA methylation[J]. *Mol Med*. 2022 Oct 25;28(1):126.
- [49] HONG Q, LING L, HUANG W, *et al.* LncRNA RNCR3 promotes endothelial cell proliferation and inflammatory cytokine secretion via regulating miR-185-5p/cyclin D2 axis[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jun;28(21):27025-27032.
- [50] SU Q, LV X W, XU Y L, *et al.* Exosomal LINC00174 derived from vascular endothelial cells attenuates myocardial I/R injury via p53-mediated autophagy and apoptosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Feb 10;23:1304-1322.
- [51] 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 Apr 8;12(7):6385-6400.
- [52] CHI K, GENG X, LIU C, *et al.* LncRNA-HOTAIR promotes endothelial cell pyroptosis by regulating the miR-22/NLRP3 axis in hyperuricaemia[J]. *J Cell Mol Med*. 2021 Sep;25(17):8504-8521.
- [53] ZHANG Y, LIU X, BAI X, *et al.* Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis[J]. *J Pineal Res*. 2018 Mar;64(2).
- [54] MOONEN J R, CHAPPELL J, SHI M, *et al.* KLF4 recruits SWI/SNF to increase chromatin accessibility and reprogram the endothelial enhancer landscape under laminar shear stress[J]. *Nat Commun*. 2022 Aug 23;13(1):4941.
- [55] LI L, WANG Y, ZHANG X, *et al.* Long non-coding RNA HOXD-AS1 in cancer[J]. *Clin Chim Acta*. 2018 Dec; 487: 197-201.
- [56] SAYED N, LIU C, AMEEN M, *et al.* Clinical trial in a dish using iPSCs shows lovastatin improves endothelial dysfunction and cellular cross-talk in LMNA cardiomyopathy[J]. *Sci Transl Med*. 2020 Jul 29;12(554):eaax9276.
- [57] LU T, CHAI Q, JIAO G, *et al.* Downregulation of BK channel function and protein expression in coronary arteriolar smooth muscle cells of type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Res*. 2019 Jan 1;115(1):145-153.
- [58] MAURYA M R, GUPTA S, LI J Y, *et al.* Longitudinal shear stress response in human endothelial cells to atheroprone and atheroprotective conditions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 26;118(4):e2023236118.
- [59] MIAO Y, AJAMI N E, HUANG T S, *et al.* Enhancer-associated long non-coding RNA LEENE regulates endothelial nitric oxide synthase and endothelial function[J]. *Nat Commun*. 2018 Jan 18;9(1):292.
- [60] 王利然, 杨丽红, 宁文华, 等. 长链非编码RNA调控血管新生的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(04):143-149.
- [61] YU B, WANG S. Angio-LncRs: LncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease[J]. *Theranostics*. 2018 Jun 8;8(13): 3654-3675.
- [62] CAHILL P A, REDMOND E M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*. 2016 May; 248: 97-109.
- [63] NICOLI S, STANDLEY C, WALKER P, *et al.* MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and vegf signalling during angiogenesis[J]. *Nature*. 2010 Apr 22;464(7292):1196-1200.
- [64] MATVEEVA E A, AL-TINAWI Q M H, ROUCHKA E C, *et al.* Coupling of PARP1-mediated chromatin structural changes to transcriptional RNA polymerase II elongation and cotranscriptional splicing[J]. *Epigenetics Chromatin*. 2019 Feb 18;12(1):15.
- [65] SPIEGEL J O, VAN H B, DURRANT J D. PARP1: Structural insights and pharmacological targets for inhibition[J]. *DNA Repair (Amst)*. 2021 Jul;103:103125.
- [66] BAI G Y, SONG S H, SUN R Z, *et al.* RNAi-mediated knockdown of Parp1 does not improve the development of female cloned mouse embryos[J]. *Oncotarget*. 2017 Jul 18;8(41):69863-69873.
- [67] CICCARONE F, ZAMPIERI M, CAIAFA P. PARP1 orchestrates epigenetic events setting up chromatin domains[J]. *Semin Cell Dev Biol*. 2017 Mar;63:123-134.
- [68] GAETANI S, MONACO F, ALESSANDRINI F, *et al.* Mechanism of miR-222 and miR-126 regulation and its role in asbestos-induced malignancy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020 Apr; 121: 105700.
- [69] ZHANG S Z, LU Z F, XU Y J, *et al.* STEEL participates in fracture healing through upregulating angiogenesis-related genes by recruiting PARP 1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jun;22(12):3669-3675.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-06-13;修回日期:2023-11-08)