



长链非编码RNA、焦亡和心肌缺血-再灌注损伤

何东 胡佳 陈娟 韦星*

(南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 衡阳 421001)

摘要 急性心肌梗死后的再灌注是挽救缺血心肌的唯一方法, 但是血流的恢复可能导致心肌缺血-再灌注损伤。长链非编码RNA (lncRNA) 和焦亡都参与了心肌缺血-再灌注损伤的病理过程并发挥重要作用。lncRNA 能直接或者间接作用于焦亡信号通路相关蛋白质, 对包括心肌缺血-再灌注损伤在内的多种病理过程进行调控。本文就 lncRNA 和焦亡在心肌缺血-再灌注损伤中的作用做一综述, 以进一步探索两者关系, 为防治心肌缺血-再灌注损伤提供新思路。

关键词 长链非编码RNA, 焦亡, 心肌缺血-再灌注损伤

中图分类号 R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0171

冠心病是一个全球性健康问题, 涉及急性心肌梗死和血流恢复。及时给予急性心肌梗死患者的心肌血流再灌注, 对于挽救缺血心肌至关重要。然而, 血流的恢复可能导致心肌损伤加重, 甚至掩盖再灌注本身带来的益处, 这被称为心肌缺血-再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤^[1]。长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 本身并不编码蛋白质, 但它是生物过程的关键调控因子^[2-3]。目前对 lncRNA 的研究主要集中在肿瘤、神经系统疾病等方面^[4-5], 而对它在心肌 I/R 损伤中的作用研究较少。近年来研究发现, lncRNA 在心脏发育和心力衰竭中发挥重要作用^[6-7], 与 I/R 后心肌功能障碍有关^[8]。细胞焦亡 (pyroptosis) 是继坏死、凋亡和自噬等之后的一种新型程序性细胞死亡形式, 其促炎性和溶解性特征决定它在 I/R 中担任重要角色^[9]。lncRNA 和焦亡都参与了心肌 I/R 损伤的病理过程, 但是很少有研究关注两者的具体作用机制。本文拟从 lncRNA 和焦亡信号通路本身的表达特征及其调控机制出发, 对它们在心肌 I/R 损伤背景下的作用进行综述, 并进一步探索 lncRNA 和焦亡之间的关系。

1 lncRNA与心肌缺血-再灌注损伤

1.1 lncRNA概述

非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 根

据序列长度可分为小于200个核苷酸的小非编码RNA (小RNA, small non-coding RNA) 和大于200个核苷酸的 lncRNA^[6]。迄今为止, 小RNA已经得到广泛研究^[10]。但是对于占据 ncRNA 绝对数量且功能复杂的 lncRNA, 研究仍然处于起步阶段^[11-13]。迄今为止, lncRNA 的分类尚无确切标准, 相对普遍的分类方式是基于与附近编码蛋白质基因的位置, 分为正义链 lncRNA、反义链 lncRNA、内含子区 lncRNA、基因间 lncRNA、增强子 RNA 和环状 RNA 6种^[3]。与 miRNA 多在转录后水平调控不同, lncRNA 可从表观遗传水平、转录水平和转录后水平对基因进行调控^[14]。值得注意的是, ceRNA 假说是 lncRNA 发挥作用的一种特殊机制, 即 lncRNA 可以结合到 miRNA 的互补结合位点, 通过海绵吸附作用于下游靶基因的 3'-UTR 区来保护 mRNA 的稳定表达, 为理解基因调控机制提供了新视角^[15-16]。

1.2 lncRNA在心肌I/R损伤中的作用

lncRNA 与心肌 I/R 损伤关系密切。在小鼠心肌 I/R 损伤后的梗死心肌和缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 处理后的心肌细胞中, 分别有 151 个 lncRNA 和 797 个 lncRNA 表达异常^[17-18]。

* 通讯联系人。

Tel: 0734-8281409, E-mail: weixing22@163.com

收稿日期: 2019-07-23, 接受日期: 2019-11-11

异常表达的lncRNA参与心肌I/R损伤的病理过程,了解其具体作用机制有助于未来开发新的治疗靶点.

1.2.1 lncRNA通过调控炎症反应影响心肌I/R损伤

lncRNA通过调控与炎症密切相关的NF- κ B信号通路对心肌I/R损伤进行调控. lncRNA心肌梗塞相关转录本 (myocardial infarction associated translation, MIRT) 在心肌梗死模型鼠的心脏中表达增高^[19]. 建立大鼠心肌I/R损伤模型后, 尾静脉注射干扰MIRT能显著抑制NF- κ B信号通路的激活, 从而减少心肌纤维化面积和炎症损伤, 改善心脏功能^[20]. 与此类似, 抑制lncRNA KCNQ1重叠转录本 (KCNQ1 overlapping transcript1, KCNQ1OT1) 可通过调节脂联素受体1 (adiponectin receptor1, ADIPOR1) 和p38蛋白及丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) / NF- κ B信号通路, 减少包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 在内的炎症因子的释放, 从而防治心肌细胞H/R损伤^[21].

1.2.2 lncRNA通过调控氧化应激来影响心肌I/R损伤

活性氧 (ROS) 在I/R应激环境下升高, 在复灌的前几分钟尤为显著, 超过心肌细胞的抗氧化防御系统后导致心肌损伤^[22]. lncRNA尿路上皮癌相关1 (urothelial carcinoma associated 1, UCA1) 通过抑制内质网应激来拮抗I/R诱导的氧化应激和线粒体功能障碍^[23]. 相反, UCA1水平的降低通过促进抑癌基因p27的表达, 参与胱天蛋白酶3 (caspases-3) 介导的心肌细胞凋亡^[24]. 另外, lncRNA重编程调节因子 (regulator of reprogramming, ROR) 在I/R患者和H/R心肌细胞中上调, 通过p38/MAPK信号通路增加ROS的生成和NOX2蛋白水平, 从而降低细胞活力^[25]. 新近发现的lncRNA RMRP, 通过miR-206/ATG轴加重心肌I/R损伤, 其关键下游机制可能是PI3K/Akt/mTOR通路的激活^[26-27].

1.2.3 lncRNA通过调控自噬来影响心肌I/R损伤

正常心脏组织表现出低水平的自噬, 心肌细胞通过自噬降解功能失调、错误折叠的蛋白质和受损、老化的细胞器, 为细胞的自我更新提供所需的营养物质和能量. 但是过度的自噬将加重I/R损伤^[28]. HRIM是一种长度为1 470 bp的lncRNA, 位于20p12上, 包括3个外显子, 它通过诱导I/R期间

的过度自噬显著降低心肌细胞活性^[18]. lncRNA AK088388在心肌细胞H/R中上调, 竞争性结合miR30a从而促进自噬相关蛋白质Beclin 1和LC3-II的表达, 增强细胞自噬^[29]. 与之相反, 在大鼠心肌I/R模型中, lncRNA心脏自噬抑制因子 (cardiac autophagy inhibitory factor, CAIF) 通过靶向p53介导的心肌素转录, 从而抑制心脏自噬, 减少心肌梗死面积^[30]. 吗啡后处理可上调前文所提的UCA1水平, UCA1通过抑制miR-128, 靶向下调热休克蛋白70 (heat shock protein 70, HSP70) 减轻心肌细胞自噬, 进而拮抗心肌损伤^[31].

1.2.4 lncRNA通过调控神经通路来影响心肌I/R损伤

与心肌I/R相关的神经性病理学累积常常被认为是直接或间接地激活了支配心脏的感觉和交感神经纤维, 但是由于心脏特殊的神经通路和机制尚不清楚, 神经源性治疗措施往往收效甚微^[32-33]. 然而, 近来有研究表明, 脊髓中lncRNA和mRNA的表达在心肌I/R不同时间点的表达模式存在显著差异, 提示心肌I/R损伤的神经调节可能具有时空依赖性. 因此, 从脊髓中提取的lncRNA和mRNA可能是治疗I/R所致心脏损伤的新靶点^[34].

1.2.5 其他

lncRNA可对一些已被证实的心肌I/R损伤治疗措施进行调控. 芬太尼是一种新型阿片类药物, 具有良好的心脏保护作用^[35]. lncRNA肺腺癌转移相关转录本1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在梗死心肌中高表达, 参与心肌I/R损伤, 它通过负调控miR-145/Bnip3通路解除芬太尼的心肌保护作用^[36-37]. 新型麻醉药七氟醚同样具有心血管保护作用^[38]. 而在心肌I/R损伤的小鼠模型中, lncRNA 00652可通过cAMP/PKA通路靶向调节胰高血糖素样肽1结合受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R), 降低七氟醚的有益作用^[39].

2 焦亡与心肌I/R损伤

2.1 焦亡概述

焦亡 (pyroptosis) 是一种新型的伴随炎症反应的程序性细胞死亡形式. 形态上, 它具有坏死和凋亡的特征, 又与它们截然不同, 细胞核皱缩、DNA断裂、细胞膜上有大量1~2 nm小孔^[40]. 焦亡信号通路包括依赖于caspase-1激活的经典途径和依赖于caspase4/5/11激活的非经典途径. 在经典途

径中, 不同炎性体检测到各自的微生物信号(病毒、成孔毒素等)后, 通过下游的接头蛋白——凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain, ASC)与 pro-caspase-1 结合形成多蛋白质复合物, 从而激活 caspase-1. 活化的 caspase-1 一方面切割 gasdermin (GSDMD) 蛋白诱导细胞膜穿孔, 释放细胞内容物, 诱发炎症效应; 另一方面切割 IL-1 β 和 IL-18 的前体, 形成具有活性的 IL-1 β 和 IL-18, 募集更多的炎症因子, 扩大炎症反应^[41]. 在非经典途径中, 革兰氏阴性菌细胞壁的成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可直接结合和活化鼠巨噬细胞中的 caspase-1 (人源为 caspase-4/5), 进而切割 GSDMD 引起焦亡, 同时诱导由 NLRP3 介导的 IL-1 β /18 分泌^[42-43]. 研究证实, LPS 的致死性主要由 caspase-1 依赖的焦亡驱动, 而不是依赖于 caspase-1 诱导的 IL-1 β /18 的释放^[44].

2.2 焦亡对心肌I/R损伤的影响

细胞焦亡广泛参与多种疾病的病理过程, 尤其是心肌 I/R 损伤. 深入了解 NLRP3、ASC、pro-caspase-1/caspase-1 和 IL-1 β /18 等焦亡信号通路相关蛋白质在心肌 I/R 损伤中的具体作用, 对未来进一步开发靶向细胞焦亡以防治心肌 I/R 损伤的治疗手段提供新思路.

2.2.1 NLRP3与心肌I/R损伤

NLRP3 是启动焦亡的必要条件. 心肌梗死患者血浆中的 NLRP3 炎性体水平增高^[45]. 研究发现, 在小鼠心肌 I/R 模型的临床前研究中, NLRP3 的激活具有时间依赖性, 参与 I/R 炎症反应和促进损伤加重^[46]. 与心肌 I/R 损伤的 WT 小鼠相比, NLRP3 敲除小鼠的梗死面积显著减少, 心肌功能和心脏收缩能力明显改善^[47]. 研究表明, 在心肌 I/R 早期, 炎症小体的激活先于细胞凋亡, 而活化蛋白 C (aPC) 通过靶向 NLRP3 炎性小体能抑制更早期的心肌组织损伤^[48]. 因此, NLRP3 参与了心肌 I/R 损伤的病理过程, 并且可能成为早期心肌 I/R 损伤的标志物.

2.2.2 ASC与心肌I/R损伤

ASC 为 NLRP3 的下游接头蛋白质, 但是对于它在心肌 I/R 损伤中的作用, 目前还存在争议. 有研究表明, ASC 缺陷型小鼠的心脏收缩能力虽然得到改善, 但梗死面积与 WT 小鼠无显著性差异^[47]. 与之相反, 在另一项研究中, ASC 和

caspase-1 在心肌 I/R 损伤部位表达明显增高, 无论是 ASC 敲除小鼠或是 caspase-1 敲除小鼠, 都能显著降低炎症反应以及随后的损伤, 包括梗死的发展、心肌纤维化和心肌功能障碍^[49]. 因此, 需要更多的研究证实 ASC 蛋白在心肌 I/R 损伤的有益作用.

2.2.3 Caspase-1与心肌I/R损伤

Caspase-1 是介导焦亡发生的重要调节酶, 它通过蛋白质水解切割氨基末端 11-kDa 前结构域释放 p20 和 p10 亚基^[50]. Pro-caspase-1 在心肌中高水平表达, 心肌组织在正常情况下耐受, 但是在 I/R 应激环境下, 高水平的 pro-caspase-1 加重心肌损伤, 增大梗死面积^[51]. 早期再灌注期间, caspase-1 的激活可诱导心肌细胞焦亡, 从而杀死大量血小板抑制剂不能保护的心肌, 但在复灌前联合应用 caspase-1 抑制剂 VX-765 可产生附加的心脏保护作用, 甚至将大鼠心肌梗死的危险区域从 60% 降低到 15%^[52]. 这种保护作用与 RISK 信号通路相关^[52]. 因此, 靶向 caspase-1 的干预手段能减轻心肌 I/R 损伤, 改善心功能.

2.2.4 IL-1 β /18与心肌I/R损伤

炎症反应是细胞焦亡的重要特征, 导致该反应的炎症因子 IL-18 和 IL-1 β 在 I/R 诱导的心肌损伤中发挥重要作用. 抑制 caspase-1 可通过减少内源性 IL-18 和 IL-1 β 前体的加工, 从而预防缺血诱导的心肌功能障碍和减轻 I/R 后心肌收缩力的下降^[53]. 在体实验研究表明, caspase-1 敲除小鼠由于 IL-18 产生减少和基质金属蛋白酶 3 (MMP-3) 活性降低, 心肌梗死面积显著减少^[9].

2.2.5 GSDMD与心肌I/R损伤

GSDMD 是焦亡的刽子手, 它通过 caspase-1 的裂解释放活跃的亚基, 在细胞膜上形成小孔, 导致细胞内容物的裂解和释放^[42, 54]. GSDMD 与心肌 I/R 之间的确切关系还有待阐明, 但是已有研究表明, GSDMD 参与甚至加重 I/R 诱导的脑梗死、脑损伤^[55] 和肝损伤^[56]. 并且, 敲除 GSDMD 可以在体外保护肝巨噬细胞免受 H/R 诱导的细胞焦亡^[56].

3 LncRNA与细胞焦亡之间的关系

3.1 LncRNA通过作用于miRNA调节细胞焦亡

lncRNA 通过作用于 miRNA 调节细胞焦亡, 参与心血管疾病病理过程. 前文提过的 lncRNA MALAT1 与心血管疾病密切相关, 通过竞争性结

合miR-22促进NLRP3的表达,加重高糖诱导的内皮细胞焦亡和内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化^[57].与此类似,MALAT1参与心肌I/R损伤的作用机制可能是海绵吸附miR-133,活化NLRP3炎性小体^[58].此外,lncRNA Kcnq1ot1在糖尿病性心脏病患者血清中增高,敲除后通过miR-214-3p/caspase-1轴抑制细胞焦亡,减少钙超载、维持心肌细胞正常结构和改善心功能^[59].同样,Kcnq1ot1还可通过mir-214-3p/caspase-1/TGF- β 1通路促进高糖诱导的心肌成纤维细胞焦亡,促进糖尿病模型鼠的心肌纤维化^[60].

除心血管疾病外,lncRNA可通过miRNA调节细胞焦亡,进而调控其他疾病.在眼部疾病中,lncRNA Kcnq1ot1在人白内障晶状体前囊标本和H₂O₂处理的晶状体上皮细胞中表达增高,靶向抑制miR-214水平,增强依赖于激活的细胞焦亡,促进白内障的形成^[61].在肾脏疾病中,lncRNA 00339通过miR22-3p/NLRP3轴促进肾小管上皮细胞焦亡,是草酸钙诱发肾结石的重要作用机制^[62].在癌症中,lncRNA DANCR通过miR-135a/NLRP3轴促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,加速癌症进程^[63].在神经系统疾病中,lncRNA小核糖体管家基因(small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1)通过miR-7/NLRP3信号通路激活NLRP3炎性小体,促进神经炎症的发生,加重帕金森病进展^[64-65].

此外,在一些已证实有效的干预措施中,lncRNA常通过miRNA对焦亡进行调控,从而发挥有益作用.褪黑素是一种有效的抗氧化剂,对心血管系统有保护作用.在高脂喂养的ApoE^{-/-}小鼠和ox-LDL处理的人主动脉内皮细胞中,褪黑素通过lncRNA母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)/miR-223/NLRP3轴抑制内皮细胞焦亡,减轻内皮功能障碍,从而改善动脉粥样硬化^[66].此外,长期低剂量(≤ 50 mg/kg)芥子酸给药可抑制MALAT1介导的巨噬细胞焦亡,减轻糖尿病模型鼠的动脉粥样硬化^[67].

总之,lncRNA通过miRNA间接促进细胞焦亡,进而参与包括心肌I/R在内的多种病理过程.这种新型的调控方式为临床的大样本研究提供了新的方向,有助于未来开发新的分子靶向药物.

3.2 lncRNA通过作用于下游靶点调节细胞焦亡

除了miRNA外,下游靶点也在lncRNA调控细胞焦亡的过程中担任重要角色.区别在于前者主要出现在心血管疾病中,而后者主要出现在肾脏疾

病中.

糖尿病肾病在体实验和离体实验均证实,lncRNA MALAT1通过上调ELAVL1水平激活NLRP3炎性小体,促进细胞焦亡并加重肾损伤^[68].与此类似,INK4位点的长链反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)在尿酸性肾病患者的血清中高表达,通过BRCC3蛋白诱导人肾小管上皮细胞中NLRP3炎性小体活化,促进IL-1 β 和IL-18炎性因子的释放,加重肾功能障碍^[69].在高糖培养的小鼠系膜细胞中,lncRNA Gm4419通过NF- κ B(p50)/NLRP3炎性体信号通路释放包括IL-1 β 和IL-18在内的炎性因子,促进糖尿病肾病的发展^[70].

除了肾脏疾病外,lncRNA通过下游靶点对其他疾病进行调节.在心血管疾病中,B型钠尿肽(BNP)是慢性心力衰竭(CHF)的生物学标志物,并且在I/R时影响心肌细胞死亡^[71-72].lncRNA LSINCT5在BNP处理的人心肌细胞中表达增高,激活并切割pro-IL-1 β 形成成熟的IL-1 β ,扩大炎症反应^[72].在癌症中,新鉴定的lncRNA RP1-85F18.6在结直肠癌组织和细胞系中表达增高,敲除后可诱导GSDMD的裂解,从而促进癌细胞的焦亡^[73].在眼部疾病中,lncRNA H19是参与视网膜I/R损伤的关键基因,它通过miR-21/PDCD4 ceRNA网络触发NLRP3/NLRP6炎性小体的相互激活,进而活化和招募caspase-1,裂解GSDMD,促进小胶质细胞的焦亡^[74].

以上表明,lncRNA通过下游靶蛋白或通路间接调控焦亡.鉴于lncRNA的水平常常与疾病的发生呈正相关,它可能成为相关疾病的潜在标记物.并且,靶向lncRNA的药物或抗体可能会增强单独靶向焦亡相关蛋白的治疗潜力.

3.3 lncRNA直接作用于焦亡相关蛋白质调节细胞焦亡

2019年的最新研究表明,lncRNA能直接调控细胞焦亡.在LPS联合Flagellin/Poly处理的小鼠骨髓源性巨噬细胞(BMEM)中,lncRNA核富集转录体1(nuclear enriched abundant transcript 1, Neat1)能直接与pro-caspase-1结合,促进NLRP3、AIM2炎性小体的组装,稳定成熟的caspase-1四聚体(p20:p10)²和(p33:p10)²,从而增强依赖于caspase-1激活的细胞焦亡,证实了lncRNA对焦亡信号通路中炎性小体的直接调控作用^[75].

4 结论与展望

在外源性和内源性因素刺激下, lncRNA 的表达异常直接或者间接影响焦亡信号通路相关蛋白质的表达, 从而调控心血管疾病和肾脏疾病等多种疾病的病理进程. 相对局限的是, 虽然 lncRNA 和焦亡都参与心肌 I/R 损伤的发生与发展, 但是目前对于 lncRNA 在心肌 I/R 损伤背景下调控焦亡的机制研究非常少. 尽管如此, 结合在心肌 I/R 损伤和其他疾病背景下已有的研究, 我们可以展望, 在心肌 I/R 损伤中, lncRNA 除了通过 miRNA 外, 也可能通过其他间接和直接的方式调控焦亡, 识别和了解更多参与该过程的关键 lncRNA, 有助于开发有效的心肌 I/R 治疗方法. 但是, 就现研究阶段而言, 还存在着一些挑战. 首先, 对 lncRNA 生物学特性的认识不够全面, 只有少数涉及心肌 I/R 损伤的 lncRNA 得到证实. 而 lncRNA 本身在体液中的转录本含量较低, 其检测具有挑战性, 需要更先进的技术手段识别参与心肌 I/R 的 lncRNA, 并破译其调控焦亡信号通路的具体机制^[76]. 其次, lncRNA 常常作为 miRNA 的内源性海绵, 影响包括焦亡信号通路相关蛋白质在内的靶蛋白水平. 但目前尚不清楚这种结合是否可以作为潜在的治疗靶点, 因为 lncRNA 通常在低水平表达, 它们与高表达的 miRNA 结合可能不会产生显著影响^[76]. 最后, 识别出来的 lncRNA 本应在临床治疗中具有广阔的应用前景, 但是目前还没有成熟的 lncRNA 介导的治疗方法, 许多技术都有其不足之处, 其中如何维持 lncRNA 的稳定性是最大难题^[8]. 毫无疑问, 靶向 lncRNA 的治疗手段距临床应用仍然有一段较长的路要走, 但是随着对 lncRNA 更系统和全面的探索, 更多特异性调控焦亡信号通路的 lncRNA 将被发现, 从而为减轻心肌 I/R 损伤开发新的治疗策略.

参 考 文 献

- [1] Frank A, Bonney M, Bonney S, *et al.* Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2012, **16**(3): 123-132
- [2] Batista P J, Chang H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 2013, **152**(6): 1298-1307
- [3] Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circulation Research*, 2015, **116**(4): 737-750
- [4] 李雨薇, 王裕民, 张雪莹, 等. 长链非编码RNA HOTAIR 在恶性肿瘤中的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(03): 228-235
- [5] Li Y W, Wang Y M, Zhang X Y, *et al.* Progress in Biochemistry and Biophysics, 2015, **42**(03): 228-235
- [6] Hart R P, Goff L A. Long noncoding RNAs: central to nervous system development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2016, **55**: 109-116
- [7] Han P, Li W, Lin C H, *et al.* A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*, 2014, **514**(7520): 102-106
- [8] Liu L, An X, Li Z, *et al.* The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovascular Research*, 2016, **111**(1): 56-65
- [9] Yu S Y, Tang L, Zhou S H. Long noncoding RNAs: new players in ischaemia-reperfusion injury. *Heart, Lung & Circulation*, 2018, **27**(3): 322-332
- [10] Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, *et al.* Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2003, **35**(6): 685-694
- [11] Taft R J, Glazov E A, Lassmann T, *et al.* Small RNAs derived from snoRNAs. *RNA (New York, NY)*, 2009, **15**(7): 1233-1240
- [12] Hu Y W, Guo F X, Xu Y J, *et al.* Long noncoding RNA NEXN-AS1 mitigates atherosclerosis by regulating the actin-binding protein NEXN. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, **129**(3): 1115-1128
- [13] Kapranov P, Cheng J, Dike S, *et al.* RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science (New York, NY)*, 2007, **316**(5830): 1484-1488
- [14] Wu S C, Kallin E M, Zhang Y. Role of H3K27 methylation in the regulation of lncRNA expression. *Cell Research*, 2010, **20**(10): 1109-1116
- [15] 刘志宇, 曹安, 蒋林树, 等. 长链非编码RNA(lncRNA)生物学功能及其调控机制. *农业生物技术学报*, 2018, **26**(08): 1419-1430.
- [16] Liu Z Y, Cao A, Jiang L S, *et al.* *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2018, **26**(08): 1419-1430
- [17] Tay Y, Rinn J, Pandolfi P P. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*, 2014, **505**(7483): 344-352
- [18] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, **146**(3): 353-358
- [19] Liu Y, Li G, Lu H, *et al.* Expression profiling and ontology analysis of long noncoding RNAs in post-ischemic heart and their implied roles in ischemia/reperfusion injury. *Gene*, 2014, **543**(1): 15-21
- [20] Huang Z, Ye B, Wang Z, *et al.* Inhibition of lncRNA-HRIM increases cell viability by regulating autophagy levels during hypoxia/reoxygenation in myocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, **46**(4): 1341-1351
- [21] Zangrando J, Zhang L, Vausort M, *et al.* Identification of candidate long non-coding RNAs in response to myocardial infarction. *BMC Genomics*, 2014, **15**: 460
- [22] Liu Y, Wang T, Zhang M, *et al.* Down-regulation of myocardial infarction associated transcript 1 improves myocardial ischemia-

- reperfusion injury in aged diabetic rats by inhibition of activation of NF-kappaB signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 2019, **300**: 111-122
- [21] Li X, Dai Y, Yan S, *et al.* Down-regulation of lncRNA KCNQ1OT1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, **491**(4): 1026-1033
- [22] Yang C F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Tzu Chi Medical Journal*, 2018, **30**(4): 209-215
- [23] Chen J, Hu Q, Zhang B F, *et al.* Long noncoding RNA UCA1 inhibits ischaemia/reperfusion injury induced cardiomyocytes apoptosis via suppression of endoplasmic reticulum stress. *Genes & Genomics*, 2019, **41**(7): 803-810
- [24] Liu Y, Zhou D, Li G, *et al.* Long non coding RNA-UCA1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by suppression of p27 expression. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2015, **35**(5): 1986-1998
- [25] Zhang W, Li Y, Wang P. Long non-coding RNA-ROR aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2018, **51**(6): e6555
- [26] Song H, Sun W, Ye G, *et al.* Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *Journal of Translational Medicine*, 2013, **11**: 225
- [27] Kong F, Jin J, Lv X, *et al.* Long noncoding RNA RMRP upregulation aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-206 to target ATG3 expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, **109**: 716-725
- [28] Gustafsson A B, Gottlieb R A. Autophagy in ischemic heart disease. *Circulation Research*, 2009, **104**(2): 150-158
- [29] Wang J J, Bie Z D, Sun C F. Long noncoding RNA AK088388 regulates autophagy through miR-30a to affect cardiomyocyte injury. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, **120**(6): 10155-10163
- [30] Liu C Y, Zhang Y H, Li R B, *et al.* LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardial transcription. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 29
- [31] Chen Z, Liu R, Niu Q, *et al.* Morphine Postconditioning alleviates autophagy in ischemia-reperfusion induced cardiac injury through up-regulating lncRNA UCA1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, **108**: 1357-1364
- [32] Wong G T, Yao L, Xia Z, *et al.* Intrathecal morphine remotely preconditions the heart via a neural pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2012, **60**(2): 172-178
- [33] Zipes D P. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2008, **75** Suppl 2: S94-96
- [34] Wang Q, Li Z X, Li Y J, *et al.* Identification of lncRNA and mRNA expression profiles in rat spinal cords at various timepoints following cardiac ischemia/reperfusion. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019, **43**(6): 2361-2375
- [35] Da Luz V F, Otsuki D A, Gonzalez M M, *et al.* Myocardial protection induced by fentanyl in pigs exposed to high-dose adrenaline. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2015, **42**(10): 1098-1107
- [36] Zhao Z H, Hao W, Meng Q T, *et al.* Long non-coding RNA MALAT1 functions as a mediator in cardioprotective effects of fentanyl in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cell Biology International*, 2017, **41**(1): 62-70
- [37] Yu S Y, Dong B, Zhou S H, *et al.* LncRNA MALAT1: a potential regulator of autophagy in myocardial ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*, 2017, **247**: 25
- [38] Zhao J, Wang F, Zhang Y, *et al.* Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition. *Circulation*, 2013, **128**(11 Suppl 1): S121-129
- [39] Zhang S B, Liu T J, Pu G H, *et al.* Suppression of long non-coding RNA LINC00652 restores sevoflurane-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GLP-1R through the cAMP/PKA pathway in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, **49**(4): 1476-1491
- [40] Sangiuliano B, Perez N M, Moreira D F, *et al.* Cell death-associated molecular-pattern molecules: inflammatory signaling and control. *Mediators of Inflammation*, 2014, **2014**: 821043
- [41] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, **42**(4): 245-254
- [42] Kayagaki N, Stowe I B, Lee B L, *et al.* Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 2015, **526**(7575): 666-671
- [43] Broz P. Immunology: caspase target drives pyroptosis. *Nature*, 2015, **526**(7575): 642-643
- [44] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, *et al.* Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011, **479**(7371): 117-121
- [45] Wang L, Qu P, Zhao J, *et al.* NLRP3 and downstream cytokine expression elevated in the monocytes of patients with coronary artery disease. *Archives of Medical Science*, 2014, **10**(4): 791-800
- [46] Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, **15**(4): 203-214
- [47] Sandanger O, Ranheim T, Vinge L E, *et al.* The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 2013, **99**(1): 164-174
- [48] Nazir S, Gadi I, Al-Dabet M M, *et al.* Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition. *Blood*, 2017, **130**(24): 2664-2677
- [49] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, *et al.* Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2011, **123**(6): 594-604
- [50] Cohen G M. Caspases: the executioners of apoptosis. *The*

- Biochemical Journal, 1997, **326** (Pt 1): 1-16
- [51] Syed F M, Hahn H S, Odley A, *et al.* Proapoptotic effects of caspase-1/interleukin-converting enzyme dominate in myocardial ischemia. *Circulation Research*, 2005, **96**(10): 1103-1109
- [52] Audia J P, Yang X M, Crockett E S, *et al.* Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Research in Cardiology*, 2018, **113**(5): 32
- [53] Pomerantz B J, Reznikov L L, Harken A H, *et al.* Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction *via* inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**(5): 2871-2876
- [54] Shi J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, **526**(7575): 660-665
- [55] Zhang D, Qian J, Zhang P, *et al.* Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Neuroscience Research*, 2019, **97**(6): 645-660
- [56] Hua S, Ma M, Fei X, *et al.* Glycyrrhizin attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing HMGB1-dependent GSDMD-mediated kupffer cells pyroptosis. *International Immunopharmacology*, 2019, **68**: 145-155
- [57] Song Y, Yang L, Guo R, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 promotes high glucose-induced human endothelial cells pyroptosis by affecting NLRP3 expression through competitively binding miR-22. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, **509**(2): 359-366
- [58] Yu S Y, Dong B, Tang L, *et al.* LncRNA MALAT1 sponges miR-133 to promote NLRP3 inflammasome expression in ischemia-reperfusion injured heart. *International Journal of Cardiology*, 2018, **254**: 50
- [59] Yang F, Qin Y, Wang Y, *et al.* LncRNA KCNQ1OT1 mediates pyroptosis in diabetic cardiomyopathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, **50**(4): 1230-1244
- [60] Yang F, Qin Y, Lv J, *et al.* Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death & Disease*, 2018, **9**(10): 1000
- [61] Jin X, Jin H, Shi Y, *et al.* Long non-coding RNA KCNQ1OT1 promotes cataractogenesis *via* miR-214 and activation of the caspase-1 pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, **42**(1): 295-305
- [62] Song Z, Zhang Y, Gong B, *et al.* Long noncoding RNA LINC00339 promotes renal tubular epithelial pyroptosis by regulating the miR-22-3p/NLRP3 axis in calcium oxalate-induced kidney stone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, **120**(6): 10452-10462
- [63] Tang Y, Cao G, Zhao G, *et al.* LncRNA differentiation antagonizing non-protein coding RNA promotes proliferation and invasion through regulating miR-135a/NLRP3 axis in pancreatic cancer. *Investigational New Drugs*, 2019. doi: 10.1007/s10637-019-00798-0
- [64] Zhou Y, Lu M, Du R H, *et al.* MicroRNA-7 targets Nod-like receptor protein 3 inflammasome to modulate neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 2016, **11**: 28
- [65] Cao B, Wang T, Qu Q, *et al.* Long noncoding RNA SNHG1 promotes neuroinflammation in Parkinson's disease *via* regulating miR-7/NLRP3 pathway. *Neuroscience*, 2018, **388**: 118-127
- [66] Zhang Y, Liu X, Bai X, *et al.* Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis *via* regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis. *Journal of Pineal Research*, 2018, **64**(2). doi: 10.1111/jpi.12449
- [67] Han Y, Qiu H, Pei X, *et al.* Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2018, **71**(2): 104-112
- [68] Li X, Zeng L, Cao C, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy. *Experimental Cell Research*, 2017, **350**(2): 327-335
- [69] Hu J, Wu H, Wang D, *et al.* LncRNA ANRIL promotes NLRP3 inflammasome activation in uric acid nephropathy through miR-122-5p/BRCC3 axis. *Biochimie*, 2019, **157**: 102-110
- [70] Yi H, Peng R, Zhang L Y, *et al.* LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF-kappaB/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy. *Cell Death & Disease*, 2017, **8**(2): e2583
- [71] Cowie M R. BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *European Heart Journal*, 2014, **35**(23): 1507-1509
- [72] Zhang X, Sha M, Yao Y, *et al.* Increased B-type-natriuretic peptide promotes myocardial cell apoptosis *via* the B-type-natriuretic peptide/long non-coding RNA LSINCT5/caspase-1/interleukin 1 β signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 2015, **12**(5): 6761-6767
- [73] Ma Y, Chen Y, Lin C, *et al.* Biological functions and clinical significance of the newly identified long noncoding RNA RP185F18.6 in colorectal cancer. *Oncology Reports*, 2018, **40**(5): 2648-2658
- [74] Wan P, Su W, Zhang Y, *et al.* LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death and Differentiation*, 2019. doi: 10.1038/s41418-019-0351-4
- [75] Zhang P, Cao L, Zhou R, *et al.* The lncRNA Neat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages. *Nature Communications*, 2019, **10**(1): 1495
- [76] Wilhelm M, Schlegl J, Hahne H, *et al.* Mass-spectrometry-based draft of the human proteome. *Nature*, 2014, **509**(7502): 582-587

Long Non-coding RNA, Pyroptosis and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

HE Dong, HU Jia, CHEN Juan, WEI Xing*

(Institute of Cardiovascular Diseases, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang 421001, China)

Abstract Reperfusion after acute myocardial infarction is the only way to rescue ischemic myocardium, but recovery of blood flow may lead to ischemia/reperfusion (I/R) injury. Long non-coding RNA (lncRNA) and pyroptosis are involved in the pathological process of myocardial I/R injury and play important roles in it. LncRNA can directly or indirectly act on pyroptosis signaling pathway related proteins, and then regulate various pathological processes including myocardial I/R injury. In this review the roles of lncRNA and pyroptosis in myocardial I/R are summarized to further explore the relationship between them and provide new ideas for the prevention and treatment of myocardial I/R injury.

Key words long non-coding RNA, pyroptosis, myocardial ischemia/reperfusion injury

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0171

* Corresponding author.

Tel: 86-734-8281409, E-mail: weixing22@163.com

Received: July 23, 2019 Accepted: November 11, 2019