



长链非编码 RNA 在脂质代谢中的作用*

张杨恺^{1,3)} 胡密³⁾ 林惠玲³⁾ 唐宛莹³⁾ 欧阳雨欣³⁾ 何平平^{2)**} 欧阳新平^{2,3)**}

(¹⁾ 南华大学附属长沙中心医院, 长沙 410004; (²⁾ 湖南师范大学医学院生理学教研室, 长沙 410000;

(³⁾ 南华大学衡阳医学院基础医学院生理学教研室, 神经科学研究所, 神经变性与认知障碍衡阳市重点实验室, 衡阳 410013)

摘要 脂质代谢是人体三大代谢之一, 在激素等信号分子的调控下, 脂质代谢处于稳定平衡的状态。当稳态被打破, 血液中甘油三酯 (triglyceride, TG)、胆固醇等水平发生变化, 最终引起动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、肥胖等脂质代谢疾病。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一组不具备蛋白质编码能力, 长度大于 200 个核苷酸的 RNA, 近来研究发现, lncRNA 与机体代谢、炎症和免疫系统以及血管功能的调控密切相关。大量文献表明, lncRNA 参与脂质代谢调控, 因而有望成为一些脂质代谢疾病的潜在治疗靶点。

关键词 长链非编码 RNA, 脂质, 脂质代谢, 胆固醇

中图分类号 R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0366

脂质代谢是动物体内重要且复杂的生化反应, 生物体内的脂质在相关酶的帮助下被消化吸收, 合成分解, 继而被加工成机体所需的物质, 保证机体生理正常运作。脂质代谢包括胆固醇代谢、脂肪代谢和磷脂代谢。当体内脂质代谢稳态被破坏时, 脂质代谢相关信号通路失调, 血液中的甘油三酯 (triglyceride, TG)、胆固醇、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 等水平升高, 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平降低, 导致高脂血症、肥胖、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生^[1]。

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 虽然不具备蛋白质编码能力, 但能在转录和转录后水平调节靶基因的表达。目前大多数 lncRNA 的功能尚不明确, 但通过大量实验, 人们认识到许多 lncRNA 在疾病发生和发展中的作用。比如在高脂血症患者体内, 许多脂质代谢相关的信号通路失调, 导致血脂水平改变, 而 lncRNA 作为信号分子在这些通路中发挥调节作用 (表 1), 因而可以将其作为脂质代谢相关疾病的治疗靶点。本文综合了一些近年 lncRNA 与脂质代谢相关的文章, 以探讨目前 lncRNA 作为脂质代谢疾病治疗靶点的现状以及未来的展望。

1 lncRNA 的生物学功能

lncRNA 属于非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 的一种, 长度大于 200 个核苷酸, 不能编码蛋白质。随着近几年的深入研究, 大量证据表明 lncRNA 能在表观遗传、转录及转录后水平上调控基因表达, 参与基因组印记、染色质修饰、转录激活等多种重要的调控过程, 在基因表达中发挥复杂而精确的调控作用。总的来说, lncRNA 作用模式主要分为以下 4 大类 (图 1): 信号 (signal)、诱饵 (decoy)、支架 (scaffold)、引导 (guide)。而根据 lncRNA 在染色体上与编码基因的相对位置, 可以将 lncRNA 大致分为 5 类: a. 正义 lncRNA (sense lncRNA) 由蛋白质编码基因正义链转录, 与位于同一链上蛋白质编码基因的至少一个外显子重叠, 且转录方向相同; b. 反义 lncRNA (antisense lncRNA) 由蛋白质编码基因互补的 DNA 链转录,

* 国家自然科学基金 (82170485) 和教育部产学研合作协同育人项目 (202002138007) 资助。

** 通讯联系人。

何平平 Tel: 0734-8281671, E-mail: hpp-612@163.com

欧阳新平 Tel: 0734-8281389, E-mail: y1655@163.com

收稿日期: 2022-08-05, 接受日期: 2023-03-17

其转录方向相反，并与正向基因至少有一个外显子重叠；c. 内含子 lncRNA (intronic lncRNA) 位于蛋白质编码基因内含子区域，且与其外显子没有重叠的转录本；d. 双向 lncRNA (bidirectional lncRNA) 与蛋白质编码基因共享启动子，但转录方向与蛋白质编码基因相反；e. 基因间 lncRNA (long intergenic ncRNA, lincRNA) 位于两个蛋白质编码基因之间，能够独立转录^[2]。近年的实验表明，lncRNA 可以通过竞争结合共同的微 RNA (microRNA, miRNA) 反应元件实现 RNA 分子之

间的调控，进而调节靶基因信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的水平和功能，这种基因表达调控模式被称为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 机制^[3]。LncRNA 既可通过其独特的二级结构与蛋白质结合形成 RNA-蛋白质复合物，也能与多个 RNA 相互作用形成复杂的基因表达调控网络，对其他类型的 RNA (比如 miRNA 和 mRNA) 产生海绵吸附作用^[4]，在转录、转录后或表观遗传水平上发挥作用。

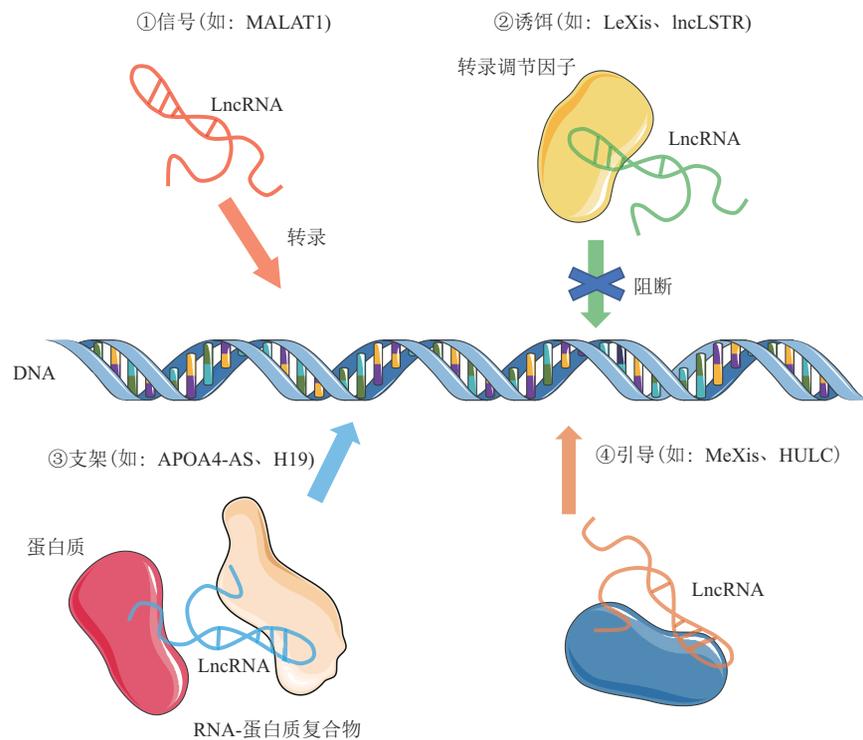


Fig. 1 Modes of action for lncRNAs

图1 lncRNA的作用模式

①LncRNA作为信号传导分子调控下游基因转录；②LncRNA作为分子阻断剂与转录调节因子结合后阻断该蛋白质分子的作用，调控下游基因的表达；③LncRNA起到“中心平台”的作用，使两个或多个蛋白质结合在这个lncRNA分子上形成复合物，实现不同信号通路之间的信息交汇和整合；④LncRNA与转录因子等蛋白质结合后将蛋白质复合物定位到特定的DNA序列上。

2 LncRNA与胆固醇代谢

胆固醇不仅参与形成细胞膜，而且是合成胆汁酸 (bile acid, BA)、维生素 D 以及甾体激素的原料，是动物组织细胞不可缺少的重要物质。胆固醇的稳态是通过协调内源性生物合成、膳食胆固醇摄取和 BA 合成过程中胆固醇的消耗来维持的。根据体内胆固醇水平，脂肪酸 (fatty acid, FA) 或胆固

醇合成途径与胆固醇摄取或流出的途径被激活。当稳态被破坏，血液中胆固醇的浓度过高时会导致高胆固醇血症，进一步造成 AS、静脉血栓形成、胆石症等。根据美国心脏协会 2022 年的报告^[5]，心血管疾病和心血管系统异常 (AS、冠状动脉疾病、心肌梗死、心瓣膜病等) 以及中风在世界范围内带来许多健康问题。

多种 ncRNA, 包括 miRNA、环状 RNA 以及 lncRNA 等都具有调节脂质代谢的功能, 它们参与细胞脂质代谢的调控网络, 调节关键基因的表达, 在胆固醇和 FA 生物合成、胆固醇逆向转运以及脂质储存等多个代谢途径中起作用^[6]。例如, Guo 等^[7]发现, lncRNA ANRIL 在冠心病患者血浆中水平升高, 同时在 AS 斑块组织中异常高表达, Feng 等^[8]和 Zhang 等^[9]发现, lncRNA MALAT1 和 lncRNA H19 在不稳定型心绞痛患者血浆中水平升高。AS 病变的进展伴随着 lncRNA 的动态变化, Sun 等^[10]发现一种在晚期 AS 病变区域和巨噬细胞中高表达的 lncRNA RAPIA。在小鼠体内抑制 RAPIA 表达时, 不仅能抑制 AS 的发展, 并且对已经形成的斑块产生与阿托伐他汀相似的抗 AS 作用。体外实验表明, RAPIA 能作为 ceRNA 竞争性结合 miR-183-5p 并调控其下游靶点 ITGB1 从而产生抗 AS 作用。

2.1 LncRNA与胆固醇的合成

羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) 是胆固醇合成途径中的限速酶, 其活性会直接影响体内胆固醇含量。Liu 等^[11]在绿茶中发现一种天然物质表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG), 它能影响 lncRNA 的表达进而调节胆固醇代谢, 经 EGCG 处理后, 细胞中 lncRNA AT102202 表达明显增加, HMGCR 的 mRNA 水平则显著下降, 体内胆固醇水平下降。

此前已有多种分子被证明参与胆固醇代谢, 如核转录因子肝 X 受体^[12] (liver X receptor, LXR)、法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和胆固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBP), 以及清道夫受体 CD36^[13], 其中 LXR 和 SREBP 则是这些过程中最重要的调节因素^[14-15]。LXR 是细胞和机体重要的胆固醇稳态转录调节因子, 在胆固醇过量的情况下, LXR 活化诱导多个与胆固醇流出相关基因的表达, 促进 FA 合成和胆固醇的酯化, 并抑制低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 对胆固醇的摄取。进一步研究发现, 小鼠肝脏中 LXR 配体激活不仅促进胆固醇的流出, 也抑制胆固醇的生物合成。在高脂高胆固醇饮食等条件下激活 LXR 时, 肝脏中 lncRNA LeXis 表达明显

增加, LeXis 能与异质性核糖核蛋白 RALY 结合并影响 RALY 与 DNA 之间的相互作用, 在小鼠肝脏中充当胆固醇合成基因的转录辅因子^[16]。陈燕等^[17]发现, 在细胞中敲低 lncRNA RLM 时, AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化水平显著下降。AMPK 可作用于 SREBP-1c 的 Ser372 磷酸化位点, 抑制 SREBP-1c 的蛋白质裂解和核易位, 抑制肝中的脂质生成。当 AMPK 磷酸化水平降低时, AMPK 活性降低, 对 SREBP-1c 的抑制作用减弱, 细胞中脂质生成增加。胆固醇是生物膜的结构基础和信号分子, 其失调与人类各种疾病相关。Liu 等^[18]发现, lncRNA SNHG6 通过增强 FAS 相关因子家族成员 2-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 在内质网-溶酶体接触处的相互作用 (图 2), 增强胆固醇诱导的 mTOR 复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 溶酶体的招募与激活, 从而协调 mTORC1 激酶级联激活与细胞胆固醇生物合成, 加速胆固醇驱动的非酒精性脂肪肝向肝细胞癌的发展。该研究表明, lncRNA SNHG6 可能在细胞器相互作用中起纽带作用, 但由于目前 RNA 荧光染色的局限性, lncRNA 在活细胞中细胞器间的动态分布很难探究, 因此 lncRNA 在细胞器通讯中的作用尚不清楚。此外, lncRNA 是否可以与蛋白质之外的其他生物分子结合, 比如脂质和葡萄糖, 是否在细胞器上发挥重要的生理功能, 也是一片未知的领域。

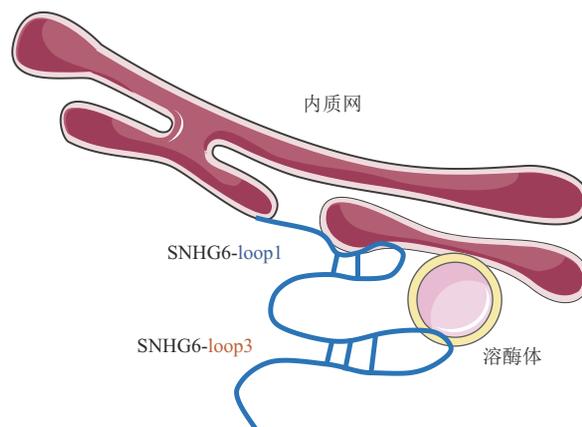


Fig. 2 Graphic illustration of the located characterization of SNHG6 at endoplasmic reticulum-lysosome contact sites

图2 SNHG6在内质网-溶酶体接触位点特征的图解

2.2 LncRNA与胆固醇的逆向转运

胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 是将胆固醇从外周细胞 (主要是巨噬细胞) 逆向转运到循环中, 随后在肝脏中代谢并随粪便排出 (图3), 在 AS 的治疗中处于重要地位。ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP

binding cassette transporter G1, ABCG1) 是人转运蛋白亚家族 ABC 的成员, ABCA1 介导细胞内胆固醇流向载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1), ABCG1 主要负责促进胆固醇流出到成熟的 HDL, 而 lncRNA 作为 ABCA1 和 ABCG1 表达的重要调节因子, 在胆固醇稳态和 RCT 中起着重要作用^[19]。

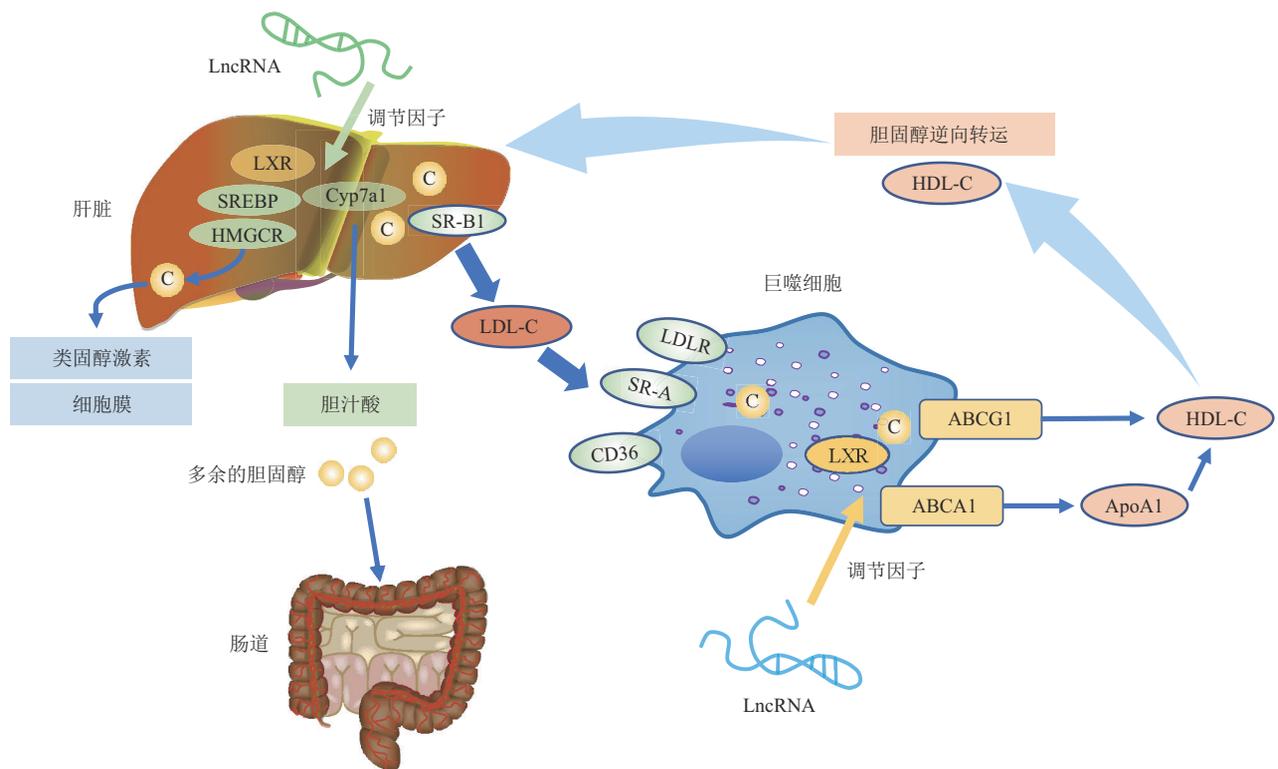


Fig. 3 The process of reverse cholesterol transport
图3 胆固醇逆向转运的过程

LncRNA 种类繁多, 部分上调 ABCA1 的表达使胆固醇流出增多。如 Li 等^[20] 发现, 氧化低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 处理巨噬细胞后 lincRNA DYN-LRB2-2 的表达显著增加。研究表明, DYN-LRB2-2 能减少 toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 的表达, 上调 ABCA1 的表达从而增加巨噬细胞中的胆固醇流出。在巨噬细胞中, lincRNA DYN-LRB2-2 通过降低 TLR2 的表达增加 ABCA1 的表达及胆固醇的流出, 起到抗 AS 的作用。Sallam 等^[21] 在实验中发现, 另一种 lncRNA MeXis 能通过 LXR 上调 ABCA1 的表达调节胆固醇流出。缺乏 MeXis 基因的小鼠表现出组织选择性的 ABCA1 表达降低。实

验证明, MeXis 促进核受体辅激活剂 DDX17 的协同激活作用, 以增强 LXR 介导的 ABCA1 表达。除此之外, Zhao 等^[22] 发现, lncRNA PCA3 在泡沫细胞中表达减少, 同时 miR-140-5p 表达明显上调。研究发现, lncRNA PCA3 作为分子海绵与 miR-140-5p 结合, 增加调节因子 RFX7 的表达, RFX7 进一步与 ABCA1 启动子区域结合并上调其在巨噬细胞中的表达, 增加胆固醇流出。

另一部分 lncRNA 减少 ABCA1 或 ABCG1 的表达, 减少胆固醇流出并促进 AS。如 lncRNA knq1ot1, 一种位于 knq1 基因座的反义 lncRNA, 在 AS 小鼠主动脉和荷载脂质的巨噬细胞中表达显著增加^[23]。knq1ot1 过表达升高小鼠主动脉和巨

噬细胞中组蛋白去乙酰化酶3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 的水平, 抑制 ABCA1 的表达, 减少巨噬细胞中胆固醇流出。Tang 等^[24] 发现, lncRNA ZFAS1 在 ox-LDL 诱导形成的泡沫细胞中表达明显上调, ZFAS1 的过表达加速炎症反应并阻碍胆固醇流出。生物信息学分析确定 ZFAS1 作为 ceRNA, 通过海绵吸附效应与 miR-654-3p 结合, 调节 ADAM10 和 RAB22A 的表达。ADAM10 是一种膜表面蛋白, RAB22A 则是一种免疫调节因子, 它们表达增多时减少胆固醇流出并且促进 AS 的炎症反应。

脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase) 能分解脂蛋白中的 TG, 也分解磷脂如卵磷脂、磷脂酰乙醇胺, 并促使脂蛋白之间转移胆固醇、磷脂及载脂蛋白。Zhen 等^[25] 发现, 在巨噬细胞来源的泡沫细胞中, lncRNA DAPK1-IT1 和 LPL 表达上调, DAPK1-IT1 通过 DAPK1-IT1/miR590e3p/LPL 轴下调巨噬细胞中 ABCA1 和 ABCG1 的蛋白质水平, 并且在使用

小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲除脂蛋白脂肪酶的表达后消除了这一效应。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 来源的泡沫细胞在 AS 的发生发展中扮演着重要的作用, Cai 等^[26] 在对冠状动脉疾病患者和健康对照组的 VSMC 之间 lncRNA 表达的差异进行研究时, 发现 lncRNA ENST00000602558.1 与 ABCG1 的表达相关, ENST00000602558.1 过表达下调 ABCG1 mRNA 和蛋白质水平, 使 ABCG1 介导的胆固醇从 VSMC 流向 HDL 减少, 增加 VSMC 中的脂质积累。进一步实验表明, ENST00000602558.1 与 p65 结合, 调节 ABCG1 的表达和 ABCG1 介导的 VSMC 胆固醇流出。Xu 等^[27] 发现, 在用 ox-LDL 处理体外培养的 VSMC 和巨噬细胞后, lncRNA AC096664.3 的表达明显降低。研究发现, ox-LDL 通过 AC096664.3/PPAR- γ /ABCG1 通路促进 VSMC 中脂质累积, 加速 AS 的发展。

Table 1 LncRNAs and their roles in lipid metabolism

表1 LncRNA及其在脂质代谢中的作用

LncRNA	上、下游分子	LncRNA功能	参考文献
RAPIA	miRNA ITGB1	对已经形成的AS斑块产生与阿托伐他汀相似的抗AS作用	[10]
AT102202	HMGCR	降低HMGCR的mRNA水平, 降低胆固醇水平	[11]
LeXis	RALY	调控SREBP信号通路降低血清胆固醇水平	[16]
RLM	AMPK SREBP-1c	调控AMPK水平作用于SREBP-1c, 调节肝脏中脂质生成	[17]
SNHG6	FAF2-mTOR	增强FAF2-mTOR在内质网-溶酶体接触处的相互作用, 增强胆固醇依赖性mTORC1溶酶体的招募与激活	[18]
DYN-LRB2-2	TLR2 ABCA1	减少TLR2的表达, 增加ABCA1的表达, 胆固醇流出增加	[20]
MeXis	DDX17 ABCA1	促进DDX17的协同激活作用, 增强LXR介导的ABCA1表达	[21]
PCA3	RFX7 ABCA1	作为分子海绵与miR-140-5p结合, 增加RFX7的表达, 上调ABCA1的表达	[22]
kcnq1ot1	miR-452-3p HDAC3 ABCA1	升高HDAC3的水平, 减少ABCA1表达	[23]
ZFAS1	miR-654-3p ADAM10 RAB22A	与miR-654-3p结合, 调节ADAM10和RAB22A的表达, 调控胆固醇流出与炎症反应	[24]
DAPK1-IT1	miR590e3p LPL	通过DAPK1-IT1/miR590e3p/LPL轴下调巨噬细胞ABCA1和ABCG1蛋白的表达水平	[25]
ENST00000602558.1	p65 ABCG1	与p65结合调控ABCG1的表达与ABCG1介导的VSMC胆固醇流出	[26]

续表1

LncRNA	上、下游分子	LncRNA功能	参考文献
AC096664.3	PPAR- γ ABCG1	通过PPAR- γ /ABCG1通路促进VSMC中脂质累积	[27]
BM450697	LDLR	沉默BM450697时会导致LDLR活化	[28]
E330013P06	CD36	诱导炎症基因的表达, 炎症反应增强, 并上调清道夫受体CD36的表达增加ox-LDL的吸收促进泡沫细胞的形成	[29]
NEAT1	miR-342-3p CD36 炎症因子	海绵吸附miR-342-3p, 增强炎症反应和胆固醇吸收	[30]
LSTR	TDP-43/FXR/apoC2 LPL	与TDP-43形成分子复合物, 调节Cyp8b1的表达, 通过FXR诱导apoC2的表达	[31]
H19	Bcl2 SHP	Bcl2诱导caspase 8降解SHP, 导致H19表达增强, BA水平升高, 促进胆汁淤积性肝硬化	[32]
MEG3	PTBP1	MEG3募集PTBP1使SHP mRNA降解, 导致胆汁淤积, BA稳态破坏以及BA合成酶和代谢基因失调	[33]
HC	miR-130b-3p PPAR- γ ABCA1	HC与miR-130b-3p表达减少, PPAR- γ 表达增加	[34-35]
MALAT1	AMPK信号通路	与AMPK信号传导和不饱和FA生物合成途径中多个基因的表达相关	[36]
APOA1-AS	ApoA1	沉默APOA1-AS促进ApoA1表达, 促进细胞胆固醇流出	[37]
APOA4-AS	HuR蛋白 ApoA4	与HuR蛋白相互作用稳定ApoA4基因	[38]
LINK-A	PIP ₃ EGF AKT	与PIP ₃ 和AKT相互作用, 促进AKT的招募及其激活, 导致肿瘤发生	[39]
HULC	转录因子E2F1 miR-107 SphK1	通过miR-107/E2F1/SPHK1信号促进肝癌中的肿瘤血管生成	[40]

2.3 LncRNA与胆固醇的吸收

血浆中LDL携带运输胆固醇, 在肝脏中由肝细胞膜上的LDLR介导内吞作用进入细胞。当胞内胆固醇过高时, 可抑制LDLR的生成, 减少血液中胆固醇的摄取。Ray等^[28]发现, lncRNA BM450697作为LDLR的内源性表观遗传调节因子, 使用siRNA沉默BM450697时会导致LDLR活化, 此外, 他们还发现 α -N-乙酰半乳糖胺与两个si-BM450697结合时, 可以直接靶向作用于肝细胞中的BM450697并增强胆固醇的摄取。Reddy等^[29]发现, 糖尿病db/db小鼠骨髓源性巨噬细胞的转录组中多种lncRNA的表达水平发生改变。其中lncRNA E330013P06在db/db和饮食诱导的胰岛素抵抗2型糖尿病小鼠的巨噬细胞中表达上调, 但在1型糖尿病小鼠中未见上调。巨噬细胞中E330013P06的过度表达诱导炎症基因的表达, 炎症反应增强, 并通过上调清道夫受体CD36的表达增加

ox-LDL的吸收, 促进泡沫细胞的形成。另外, Wang等^[30]发现, 与ox-LDL共同孵育的巨噬细胞中lncRNA NEAT1显著增加, 同时miR-342-3p降低。沉默巨噬细胞中的NEAT1, CD36的表达水平降低, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG水平下降, 巨噬细胞凋亡受到抑制且巨噬细胞吸收胆固醇的能力下降。此外, 在细胞实验中, 沉默NEAT1时白介素-6、白介素-1 β 、环氧化酶2和肿瘤坏死因子- α 蛋白水平下降, 炎症反应受到抑制。NEAT1以海绵吸附的方式减少巨噬细胞中的miR-342-3p, 增强炎症反应和胆固醇吸收。

内皮细胞功能障碍和VSMC异常增殖是AS斑块形成的重要原因, 众多证据表明, ncRNA, 特别是lncRNA和miRNA在VSMC功能改变、胆固醇的转运功能障碍以及斑块形成, 到斑块不稳定破裂等一系列AS进程中起着至关重要的作用。Zhong等^[41]发现, lncRNA MIAT可以通过海绵吸

附 miR-181b 增强 STAT3 的表达, 促进 VSMC 的增殖, 形成 AS 早期病理基础。与稳定的 AS 斑块相比, 不稳定斑块中 lncRNA CCL2 表达上调^[42], 此外, Khyzha 等^[42] 还发现, lncRNA CCL2 通过与 RNA 结合蛋白 (HNRNPU 和 IGF2BP2) 相互作用, 改变 CC 趋化因子配体 2 的 mRNA 水平, 形成慢性炎症。因此, 使用抑制剂阻断 lncRNA 与相互作用的蛋白质复合物结合可能是一种靶向 lncRNA 而不影响其表达水平的治疗手段。lncRNA Nron 是 Du 等^[43] 发现的 AS 斑块稳定性调控因子。VSMC 中, Nron 表达降低时抑制 AS 的发展, 有利于斑块的稳定。研究发现, Nron 可特异性结合并调控 NFATc3 的表达, 抑制 VSMC 的增殖并促进其凋亡。此外, Nron 增加 VSMC 中血管内皮生长因子的生产和分泌, 它作为一种旁分泌因子增强斑块内血管生成, 增加斑块的不稳定性。总之, 近期的研究表明, lncRNA 在 AS 斑块的发生发展整个过程中起着重要的调控作用。但对于大多数 lncRNA 的具体作用方式尚不完全清楚, 需要进一步的研究来了解 lncRNA 在 AS 中的复杂作用。

2.4 lncRNA 与胆汁酸排泄

BA 是胆汁的重要成分, 在脂肪代谢中起着重要作用, 也是调节体内胆固醇和 TG 水平的关键信号分子, 过量的胆固醇可由 BA 排出, 此过程由核受体 FXR 介导, FXR 是一种调节 BA 稳态、糖脂代谢和肝再生的核激素受体, BA 是其天然配体, 参与调控维持代谢稳态, 调节 BA 合成的相关基因, 包括甾醇 12 α -羟化酶 (Cyp8b1) 和 25 羟基胆固醇 7 α -羟化酶 (Cyp7a1)。

Li 等^[31] 在小鼠体内发现富集于肝脏的 lncRNA LSTR, 敲除 LSTR 后 apoC2 表达增加, 导致脂蛋白脂肪酶激活, 血浆 TG 水平显著降低。LSTR 与 RNA 结合蛋白 TDP-43 形成分子复合物, 调节 BA 合成途径中关键酶 Cyp8b1 的表达, 通过 FXR 诱导 apoC2 的表达。LSTR 调节 TDP-43/FXR/apoC2 轴维持全身脂质稳态。lncRNA H19 是最早被描述为癌胚转录物的 lncRNA 之一, 在胚胎期保持高水平表达, 但出生后在包括肝脏在内的大多数组织中迅速减少。H19 的异常高表达在包括肝损伤、脂肪肝、纤维化和肝癌在内的肝脏疾病的发病机制中至关重要^[44]。H19 在胆汁淤积性肝病患者和动物疾病模型的肝脏中表达上调, 意味着这种 lncRNA 在进行性 BA 代谢失调所致肝病中具有重要作用。抗凋亡蛋白 Bcl2 诱导 caspase 8 降解小异

二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP), 导致 H19 表达增强, 促进胆管结扎诱导小鼠的肝纤维化和 BA 水平的升高, 导致胆汁淤积性肝硬化^[32]。lncRNA MEG3 在之前的研究中被证明是一种潜在的肿瘤抑制因子, 但它对于肝脏代谢的调节仍然不清楚。Zhang 等^[33] 发现, RNA 结合蛋白聚嘧啶束结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBP1) 与 MEG3 之间存在相互作用。小鼠肝脏中 MEG3 过度表达导致 SHP mRNA 快速降解和胆汁淤积性肝损伤, 同时伴有 BA 稳态的破坏、肝中各种酶的升高以及 BA 合成酶和代谢基因的失调。MEG3 募集 PTBP1 使 SHP mRNA 不稳定, 从而导致胆汁淤积。SHP 则以反馈调节的方式抑制 CREB 介导的 MEG3 表达的激活。

2.5 lncRNA 与脂质代谢疾病

脂类物质在体内合成、分解、消化、吸收、转运发生异常, 使各组织中脂质囤积, 从而影响身体机能。脂质代谢紊乱通常会引起高脂血症、肥胖、非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、AS 等疾病。肝脏脂质堆积过多可导致 NAFLD, Guo 等^[45] 研究表明, NAFLD 模型中 lncRNA HOTAIR 水平上调, 且其上调显著增加血液中 TG 和 TC 的水平。HOTAIR 与 miR-130b-3p 结合, 进一步调节 ROCK1、AMPK2 α 的水平, 敲低 ROCK1 可以通过激活 AMPK 信号抑制脂质积累。Matboli 等^[46] 利用生物信息学与 NAFLD 动物模型构建一个 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 最终结果揭示了一个由 6 个 mRNA (YAP1、FOXA2、AMOTL2、TEAD2、SMAD4 和 NF2)、2 个 miRNA (miR-650、miR-1205) 和 2 个 lncRNA (RPARP-AS1、SRD5A3-AS1) 在 NAFLD 发病机制中发挥重要的共调节网络作用。它们在 NAFLD 与正常对照组之间具有显著差异, 并与疾病的发病机制密切相关。构建该网络在将来可能用作 NAFLD 的诊断或治疗效果的生物标志物。

lncRNA 与脂质代谢疾病密切相关, 目前针对 NAFLD、AS 发病机制与 lncRNA 的研究较多, 且取得一定进展, lncRNA 通过海绵吸附作用调节 miRNA 的表达进一步调节其下游 mRNA 与炎症因子等蛋白质的翻译并影响机体正常机能。

3 lncRNA 与脂肪酸代谢

FA 是重要的供能物质, 多余的 FA 储存在脂肪细胞中, 必要时可以为机体提供能量; 同时 FA 也

是细胞膜中磷脂的重要成分, 调节细胞膜的流动性^[47]。Lan等^[34]发现, lncRNA HC参与肝脏游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和TG的代谢。HC过表达抑制肝细胞脂滴的形成; 敲除HC促进肝细胞脂肪蓄积, TG浓度升高。在FFA处理的细胞和高胆固醇饮食的大鼠肝脏中, PPAR- γ 表达增多, 且其表达量与HC的表达呈负相关, miR-130b-3p的表达则与HC一致。在高脂血症大鼠体内, HC与miR-130b-3p表达减少, PPAR- γ 的表达增加, 大鼠肝脏中TG浓度升高。这一发现揭示出HC在肝脏脂质代谢的调节中的作用, 为治疗脂质紊乱提供一个可能的靶点。此外, 陈丝等^[35]发现, 中药制剂香砂六君子汤能够产生与辛伐他汀类似的抗AS效果。香砂六君子汤喂食小鼠肝脏中HC, miR-130b表达明显降低, 香砂六君子汤组和辛伐他汀组小鼠肝脏中PPAR- γ 、ABCA1、ABCG1、ABCG5、ABCG8的mRNA及蛋白质水平呈上升趋势, 其中, 香砂六君子汤组小鼠肝脏LXR mRNA及蛋白质表达明显升高。香砂六君子汤可能通过影响HC/miR-130b调节PPAR- γ 介导的胆固醇代谢过程改善apoE^{-/-}小鼠肝脏脂质沉积, 进而起到防治AS的作用。LncRNA MALAT1是最早发现的在癌症中具有指定作用的lncRNA之一。经研究, MALAT1的表达在多种癌症中均上调, 其过表达与肿瘤生长和转移相关, 参与RNA剪接和转录调控, 然而, 由MALAT1调控的基因表达情况仍不清楚。最新研究中, Wang等^[36]采用转录组学和蛋白质组学相结合来探寻MALAT1基因敲除在肝细胞癌细胞中诱导的基因表达变化, 并鉴定了2 662个差异表达转录本和1 149个差异表达蛋白质。MALAT1的下调降低AMPK信号传导和不饱和FA生物合成途径中多个基因的丰度。进一步的研究表明, MALAT1敲除降低这些脂质代谢相关基因的表达水平而抑制葡萄糖摄取和脂肪生成, 这有助于MALAT1在肿瘤细胞增殖和侵袭中发挥作用。

4 LncRNA与脂蛋白形成

ApoA1是血浆中HDL的主要组成成分, 与ABCA1共同介导细胞中的胆固醇流出。大多数lncRNA是天然反义转录物, 它们与相应的mRNA结合, 调节细胞核和细胞质中基因的表达^[48]。LncRNA APOA1-AS是Wang等^[37]发现的一种反义转录物, 在人类和猴子体内作为顺式作用的负转录调节因子。沉默APOA1-AS促进apoA1基因表达,

鉴于apoA1在介导细胞胆固醇流出中的作用, APOA1-AS可能作为治疗AS的一个重要靶点。

与APOA1-AS对apoA1的负调节作用相反, lncRNA APOA4-AS是apoA4表达的正调节因子^[38], apoA4是HDL和富含TG的脂蛋白颗粒的组成成分。ApoA4和APOA4-AS在脂肪肝和ob/ob小鼠肝脏中表达上调。APOA4-AS的肝脏特异性缺失降低apoA4的表达, 导致ob/ob小鼠血清TC和TG浓度降低。进一步的研究表明, APOA4-AS可以与HuR蛋白相互作用从而稳定apoA4基因, HuR的敲除显著下调apoA4和APOA4-AS的表达。

5 LncRNA与磷脂

磷脂是生物膜的主要构成部分, 分甘油磷脂和鞘磷脂两类。磷脂在细胞信号转导中发挥多种作用, 如蛋白激酶/磷酸酶和磷脂参与细胞外信号通过细胞膜向细胞内传递的过程。

磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP₃) 可由磷酸肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 分解产生, 且能够作为第二信使参与细胞外的信息传递至细胞内的信号通路。许多疾病比如癌症的发生都与PI3K和其下游蛋白激酶B (protein kinase B, PKB/AKT) 的激活有关。Lin等^[39]发现, 长基因间非编码RNA LINK-A能与PIP₃直接结合, 并在表皮生长因子的刺激下促进AKT激活。LINK-A介导的AKT过度激活会导致肿瘤发生, 对AKT抑制剂产生耐药性。此外, Meta分析显示, LINK-A、AKT磷酸化与乳腺癌或肺癌病人的不良预后之间存在相关性。

脂质代谢失调与肿瘤的发生和复发相关, 因此肿瘤细胞表现出细胞代谢水平的明显变化^[49]。鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase, SphK) 是一种脂质激酶, 其在鞘氨醇1磷酸 (sphingosine 1 phosphate, S1P) 磷酸化中的重要作用调节细胞脂质稳态。SphK/S1P的作用包括阻止细胞凋亡、保护线粒体系统、维持血管生成和减少炎症^[50-51], 这些虽是细胞的正常功能, 但如果没有加以控制, 可能会成为癌症形成的基础。LncRNA HULC是一种在肝癌细胞中高表达的lncRNA, Lu等^[40]发现, HULC能够增强肿瘤血管生成, 并且其水平在肝癌细胞患者中与SphK1及其产物S1P的水平呈正相关, si-SphK1明显阻断了HULC增强血管生成的效应。HULC通过转录因子E2F1激活肝癌细胞中

SphK1的启动子,其具体机制是HULC与E2F1的3'-UTR区域碱基互补配对,隔绝miR-107与E2F1的结合,增加E2F1的表达,进而增加SphK1的表达。综上所述,HULC通过miR-107/E2F1/SPHK1信号促进肝癌中的肿瘤血管生成。

6 总结与展望

近几年,得益于基因测序技术迅猛发展,人们对lncRNA的了解更深一步,第二代测序技术已发展成熟,高通量、低成本的特点使其在大规模测序工作中广泛应用,第三代甚至第四代测序技术不仅弥补了第二代测序读长相对较短的缺陷,而且可以直接检测RNA序列和甲基化序列^[52]。慢病毒和腺病毒介导的lncRNA过表达或敲除可以帮助研究人员认识目标lncRNA的功能,CRISPR/Cas9基因靶向工具也可用于抑制lncRNA的表达。

lncRNA在脂质代谢中的作用已逐渐被阐明,这些lncRNA是脂质代谢疾病的潜在治疗靶点(表1),然而对lncRNA在脂质代谢调节中的理解大部分数据都来自体外研究,但由于lncRNA序列保守性较低,大多数lncRNA表现出明显的物种特异性,例如人类和小鼠之间,而lncRNA除了基本的基因序列外,还存在影响其功能活性的高级结构,所以lncRNA的生物学效应一直难以证实。目前已有研究证明lncRNA可在血液中检测到,这使其有望发展成为疾病的生物标志物,然而lncRNA可能涉及许多不同的信号通路,导致结果受到干扰。

虽然目前对于lncRNA与脂质代谢的研究已取得部分进展,但相关领域研究仍面临着一些难题。

a. lncRNA与脂质代谢在体内存在一个复杂的调控网络,同一种lncRNA可能在不同方面发挥不同的作用,如前文所提到的lncRNA NEAT1除了在心血管系统疾病中影响胆固醇的吸收外,Hu等^[53]发现FFA促进NEAT1的表达,NEAT1作为分子海绵减少miR-212-5p的表达,进一步导致谷氨酸受体GRIA3表达增多,促进脂质累积并最终导致非酒精性脂肪肝的发生。如果贸然敲除特定lncRNA,可能并不一定会得到想要的结果。b. 除之前发现的lncRNA 4种作用模式之外,最新研究也发现一些lncRNA其他的作用模式。如Liu等^[18]发现,lncRNA SNHG6增强FAF2-mTOR在内质网-溶酶体接触处的相互作用。如何观察lncRNA在活细胞中细胞器间的动态分布也是目前面临的一个巨大挑战。c. 此外,近年来线粒体ncRNA在各种疾病调

控过程中的重要作用也逐渐被发现^[54],对线粒体基因组编码的ncRNA的研究或许会成为一个新的挑战。

参 考 文 献

- [1] Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzozka A, *et al.* Relationship between long noncoding RNAs and physiological risk factors of cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*, 2017, **11**(3): 617-623
- [2] Rinn J L, Chang H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*, 2012, **81**: 145-166
- [3] 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
- [4] Archer K, Broskova Z, Bayoumi A S, *et al.* Long non-coding RNAs as master regulators in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(10): 23651-23667
- [5] Tsao C W, Aday A W, Almarzooq Z I, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2022, **145**(8): e153-e639
- [6] Chen Z. Progress and prospects of long noncoding RNAs in lipid homeostasis. *Mol Metab*, 2016, **5**(3): 164-170
- [7] Guo F, Tang C, Li Y, *et al.* The interplay of lncRNA ANRIL and miR-181b on the inflammation-relevant coronary artery disease through mediating NF-kappaB signalling pathway. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(10): 5062-5075
- [8] Feng L L, Xin W N, Tian X L. MALAT1 modulates miR-146's protection of microvascular endothelial cells against LPS-induced NF-kappaB activation and inflammatory injury. *Innate Immun*, 2019, **25**(7): 433-443
- [9] Zhang L, Cheng H, Yue Y, *et al.* H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR-148b/WNT/beta-catenin in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Biomed Sci*, 2018, **25**(1): 11
- [10] Sun C, Fu Y, Gu X, *et al.* Macrophage-enriched lncRNA RAPIA: a novel therapeutic target for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, **40**(6): 1464-1478
- [11] Liu G, Zheng X, Xu Y, *et al.* Long non-coding RNAs expression profile in HepG2 cells reveals the potential role of long non-coding RNAs in the cholesterol metabolism. *Chin Med J (Engl)*, 2015, **128**(1): 91-97
- [12] Schulman I G. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett*, 2017, **591**(19): 2978-2991
- [13] Choromanska B, Mysliwiec P, Choromanska K, *et al.* The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Adv Clin Exp Med*, 2017, **26**(4): 717-722
- [14] Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **13**(6): 433-444
- [15] Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, **109**(9): 1125-1131

- [16] Sallam T, Jones M C, Gilliland T, *et al.* Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis. *Nature*, 2016, **534**(7605): 124-128
- [17] 陈燕, 黄亚洲, 陈慧, 等. 长非编码 RNA RLM 通过影响 AMPK 的磷酸化调节 HepG2 细胞中的脂质沉积. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, **35**(7): 757-764
Chen Y, Huang Y Z, Chen H, *et al.* *Chin J Biochem Mol Biol*, 2019, **35**(7): 757-764
- [18] Liu F, Tian T, Zhang Z, *et al.* Long non-coding RNA SNHG6 couples cholesterol sensing with mTORC1 activation in hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2022, **4**(8): 1022-1040
- [19] Frambach S, De Haas R, Smeitink J a M, *et al.* Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment. *Pharmacol Rev*, 2020, **72**(1): 152-190
- [20] Li Y, Shen S, Ding S, *et al.* LincRNA DYN-LRB2-2 upregulates cholesterol efflux by decreasing TLR2 expression in macrophages. *J Cell Biochem*, 2018, **119**(2): 1911-1921
- [21] Sallam T, Jones M, Thomas B J, *et al.* Transcriptional regulation of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding RNA. *Nat Med*, 2018, **24**(3): 304-312
- [22] Zhao Z W, Zhang M, Liao L X, *et al.* Long non-coding RNA PCA3 inhibits lipid accumulation and atherosclerosis through the miR-140-5p/RFX7/ABCA1 axis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, **1866**(5): 158904
- [23] Yu X H, Deng W Y, Chen J J, *et al.* LncRNA kcnq1ot1 promotes lipid accumulation and accelerates atherosclerosis via functioning as a ceRNA through the miR-452-3p/HDAC3/ABCA1 axis. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(12): 1043
- [24] Tang X, Yin R, Shi H, *et al.* LncRNA ZFAS1 confers inflammatory responses and reduces cholesterol efflux in atherosclerosis through regulating miR-654-3p-ADAM10/RAB22A axis. *Int J Cardiol*, 2020, **315**: 72-80
- [25] Zhen Z, Ren S, Ji H, *et al.* The lncRNA DAPK-IT1 regulates cholesterol metabolism and inflammatory response in macrophages and promotes atherogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **516**(4): 1234-1241
- [26] Cai C, Zhu H, Ning X, *et al.* LncRNA ENST00000602558.1 regulates ABCG1 expression and cholesterol efflux from vascular smooth muscle cells through a p65-dependent pathway. *Atherosclerosis*, 2019, **285**: 31-39
- [27] Xu B M, Xiao L, Kang C M, *et al.* LncRNA AC096664.3/PPAR-gamma/ABCG1-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(8): 13775-13782
- [28] Ray R M, Hansen A H, Slott S, *et al.* Control of LDL uptake in human cells by targeting the LDLR regulatory long non-coding RNABM450697. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **17**: 264-276
- [29] Reddy M A, Chen Z, Park J T, *et al.* Regulation of inflammatory phenotype in macrophages by a diabetes-induced long noncoding RNA. *Diabetes*, 2014, **63**(12): 4249-4261
- [30] Wang L, Xia J W, Ke Z P, *et al.* Blockade of NEAT1 represses inflammation response and lipid uptake via modulating miR-342-3p in human macrophages THP-1 cells. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(4): 5319-5326
- [31] Li P, Ruan X, Yang L, *et al.* A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice. *Cell Metab*, 2015, **21**(3): 455-467
- [32] Song Y, Liu C, Liu X, *et al.* H19 promotes cholestatic liver fibrosis by preventing ZEB1-mediated inhibition of epithelial cell adhesion molecule. *Hepatology*, 2017, **66**(4): 1183-1196
- [33] Zhang L, Yang Z, Trottier J, *et al.* Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay. *Hepatology*, 2017, **65**(2): 604-615
- [34] Lan X, Wu L, Wu N, *et al.* Long noncoding RNA lnc-HC regulates PPARgamma-mediated hepatic lipid metabolism through miR-130b-3p. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **18**: 954-965
- [35] 陈丝, 宋囡, 王莹, 等. 香砂六君子汤调控长链非编码 RNA-HC/miR-130b 调节胆固醇代谢对 ApoE^{-/-}AS 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制. *中国实验方剂学杂志*, 2021, **27**(3): 15-21
Chen S, Song N, Wang Y, *et al.* *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2021, **27**(3): 15-21
- [36] Wang H, Zhang Y, Guan X, *et al.* An integrated transcriptomics and proteomics analysis implicates lncRNA MALAT1 in the regulation of lipid metabolism. *Mol Cell Proteomics*, 2021, **20**: 100141
- [37] Wang J, Cai Y, Lu H, *et al.* LncRNA APOA1-AS facilitates proliferation and migration and represses apoptosis of VSMCs through TAF15-mediated SMAD3 mRNA stabilization. *Cell Cycle*, 2021, **20**(17): 1642-1652
- [38] Qin W, Li X, Xie L, *et al.* A long non-coding RNA, APOA4-AS, regulates APOA4 expression depending on HuR in mice. *Nucleic Acids Res*, 2016, **44**(13): 6423-6433
- [39] Lin A, Hu Q, Li C, *et al.* The LINK-A lncRNA interacts with PtdIns (3, 4, 5)P3 to hyperactivate AKT and confer resistance to AKT inhibitors. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(3): 238-251
- [40] Lu Z, Xiao Z, Liu F, *et al.* Long non-coding RNA HULC promotes tumor angiogenesis in liver cancer by up-regulating sphingosine kinase 1 (SPHK1). *Oncotarget*, 2016, **7**(1): 241-254
- [41] Zhong X, Ma X, Zhang L, *et al.* MIAT promotes proliferation and hinders apoptosis by modulating miR-181b/STAT3 axis in ox-LDL-induced atherosclerosis cell models. *Biomed Pharmacother*, 2018, **97**: 1078-1085
- [42] Khyzha N, Khor M, Distefano P V, *et al.* Regulation of CCL2 expression in human vascular endothelial cells by a neighboring divergently transcribed long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(33): 16410-16419
- [43] Du M, Wang C, Yang L, *et al.* The role of long noncoding RNA Nron in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience*, 2022, **25**(3): 103978
- [44] Li X, Liu R. Long non-coding RNA H19 in the liver-gut axis: a diagnostic marker and therapeutic target for liver diseases. *Exp Mol Pathol*, 2020, **115**: 104472
- [45] Guo B, Cheng Y, Yao L, *et al.* LncRNA HOTAIR regulates the lipid

- accumulation in non-alcoholic fatty liver disease *via* miR-130b-3p/ROCK1 axis. *Cell Signal*, 2022, **90**: 110190
- [46] Matboli M, Gadallah S H, Rashed W M, *et al.* mRNA-miRNA-lncRNA regulatory network in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(13): 6770
- [47] Tvrzicka E, Kremmyda L S, Stankova B, *et al.* Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, **155**(2): 117-130
- [48] Faghihi M A, Wahlestedt C. Regulatory roles of natural antisense transcripts. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(9): 637-643
- [49] Luo X, Cheng C, Tan Z, *et al.* Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 76
- [50] Gomez L, Paillard M, Price M, *et al.* A novel role for mitochondrial sphingosine-1-phosphate produced by sphingosine kinase-2 in PTP-mediated cell survival during cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2011, **106**(6): 1341-1353
- [51] Haass N K, Nassif N, McGowan E M. Switching the sphingolipid rheostat in the treatment of diabetes and cancer comorbidity from a problem to an advantage. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**: 165105
- [52] 林燕敏, 门振华, 陈业强, 等. 基因测序技术发展及生物学应用. *齐鲁工业大学学报(自然科学版)*, 2016, **30**(5): 24-28
Lin Y M, Meng Z H, Chen Y Q, *et al.* *Journal of Qilu University of Technology*, 2016, **30**(5): 24-28
- [53] Hu M J, Long M, Dai R J. Acetylation of H3K27 activated lncRNA NEAT1 and promoted hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease *via* regulating miR-212-5p/GRIA3. *Mol Cell Biochem*, 2022, **477**(1): 191-203
- [54] 王硕, 赵云罡. 心衰进程中非编码RNA对线粒体功能的调控作用. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(7): 1538-1552
Wang S, Zhao Y G. *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(7): 1538-1552

Role of LncRNAs in Lipid Metabolism*

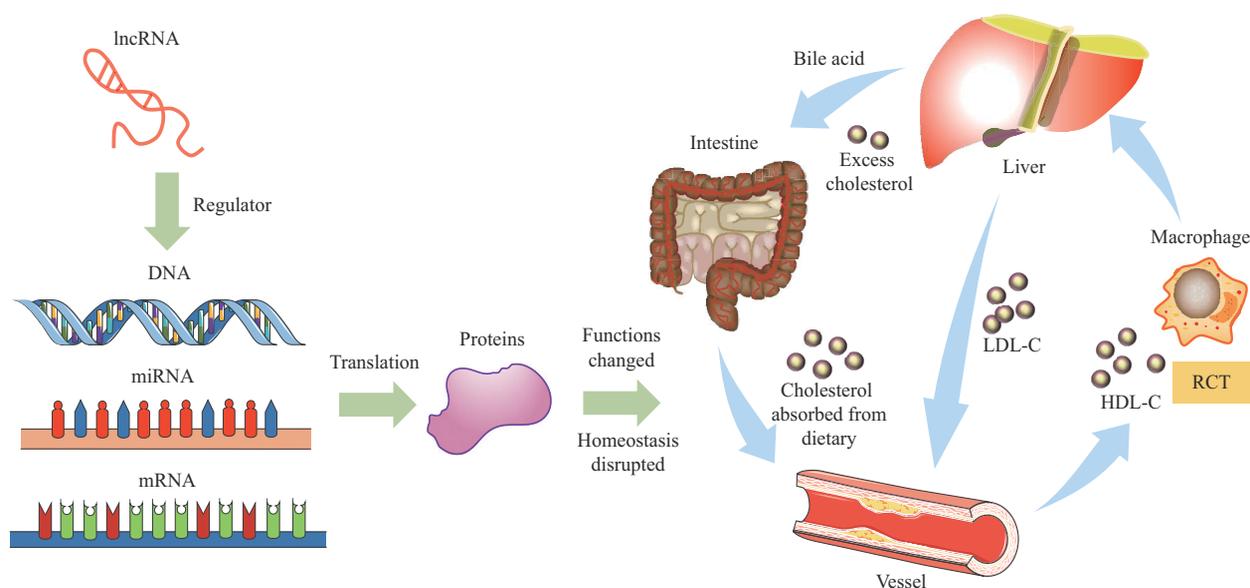
ZHANG Yang-Kai^{1,3)}, HU Mi³⁾, LIN Hui-Ling³⁾, TANG Wan-Ying³⁾, OUYANG Yu-Xin³⁾,
HE Ping-Ping^{2)**}, OUYANG Xin-Ping^{2,3)**}

¹⁾The Affiliated Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha 410004, China;

²⁾Department of Physiology, Medical College of Hunan Normal University, Changsha 410013, China;

³⁾Department of Physiology, Institute of Neuroscience Research, Hengyang Key Laboratory of Neurodegeneration and Cognitive Impairment Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Basic Medical School, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 410013, China)

Graphical abstract



Abstract Lipid metabolism is one of the three major metabolisms in human body. Lipid metabolism is usually in a balanced state under the regulation of hormones and other signaling factors. When the homeostasis is disrupted, the level of triglyceride (TG) and cholesterol in the blood changes, eventually causing atherosclerosis (AS), obesity and other lipid dysfunction diseases. Long non-coding RNA (lncRNA) is a group of RNAs that do not have the ability to code proteins with more than 200 nucleotides in length. Recent studies have found that lncRNAs are closely related to the regulation of metabolism, inflammation, immune system, and vascular function. A large body of research suggests that lncRNAs are involved in the regulation of lipid metabolism and thus are expected to be potential therapeutic targets for some lipid metabolic diseases.

Key words long non-coding RNA, lipids, lipid metabolism, cholesterol

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0366

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82170485) and the Collaborative Education Project of Industry University Cooperation of the China Ministry of Education (202002138007).

** Corresponding author.

HE Ping-Ping. Tel: 86-734-8281671, E-mail: hpp-612@163.com

OUYANG Xin-Ping. Tel: 86-734-8281389, E-mail: y1655@163.com

Received: August 5, 2022 Accepted: March 17, 2023