



· 论著 ·

基于微阵列技术筛选原发性高血压病伴左心室肥厚患者长链非编码 RNA 差异表达谱研究

黄园^{1,2}, 王巧竹¹, 张文倩¹, 牛小麟^{1,3}, 高登峰¹

【摘要】 背景 从分子层面研究心肌重构相关基因可为左心室肥厚(LVH)的早期诊断及治疗提供新的思路与方法。长链非编码RNA(lncRNAs)虽然不编码蛋白质,但可在多个层面调控基因表达。**目的** 采用微阵列技术分析原发性高血压病伴LVH患者lncRNA差异表达谱。**方法** 随机选取2017年4—11月西安交通大学第二附属医院心内科住院部收治的原发性高血压病患者86例,根据左心室质量指数(LVMI)分为LVH组和无左心室肥厚组(NLVH组),每组43例。另选取同期本院与原发性高血压病患者性别、年龄相匹配的体检健康者43例作为健康对照组。每组选取3例患者,采用微阵列技术筛选血浆中差异表达的lncRNAs;采用实时荧光定量聚合酶链式反应(q-PCR)检测三组剩余患者血浆lncRNAs相对表达量;对差异表达显著的lncRNA进行编码-非编码基因共表达(CNC)分析,对差异表达显著的lncRNA的关联mRNA进行基因本体论分析(GO分析)和Pathway分析。**结果** 与健康对照组、NLVH组比较,LVH组RP11-327F22.4相对表达量分别上调15.162、19.437倍($P<0.05$),KHSRPP1相对表达量分别下调7.132、5.062倍($P<0.05$)。q-PCR结果显示,LVH组和NLVH组RP11-327F22.4相对表达量高于健康对照组,LVH组RP11-327F22.4相对表达量高于NLVH组($P<0.05$);LVH组和NLVH组KHSRPP1相对表达量低于健康对照组,LVH组KHSRPP1相对表达量低于NLVH组($P<0.05$)。CNC分析结果显示,共挑出29种与KHSRPP1共表达的蛋白质编码基因,13种与RP11-327F22.4共表达的蛋白质编码基因(相关系数 ≥ 0.8 , $P \leq 0.05$, $FDR \leq 1$)。GO分析结果显示,与RP11-327F22.4和KHSRPP1相关联的mRNA在分子功能层面主要富集在G蛋白偶联受体的激活与多肽受体的激活;与RP11-327F22.4和KHSRPP1相关联的mRNA在生物学过程层面主要富集在细胞激活和损伤的修复;与RP11-327F22.4和KHSRPP1相关联的mRNA在细胞组成层面主要富集在细胞周围与细胞膜。Pathway分析结果显示,与RP11-327F22.4和KHSRPP1相关联的mRNA主要富集在刺激神经组织的配体-受体相互作用路径与钙离子相关的信号通路。**结论** RP11-327F22.4和KHSRPP1是原发性高血压病伴LVH患者血浆中差异表达显著的lncRNA,二者均可能成为预防和治疗原发性高血压病伴LVH的潜在靶点。

【关键词】 高血压;左心室肥大;心室重构;长链非编码RNA;微阵列技术

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.006

黄园,王巧竹,张文倩,等.基于微阵列技术筛选原发性高血压病伴左心室肥厚患者长链非编码RNA差异表达谱研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(12):27-33.[www.syxnf.net]

HUANG Y, WANG Q Z, ZHANG W Q, et al. Screening of differential expression profile of long noncoding RNAs in essential hypertension patients with left ventricular hypertrophy based on microarray technology [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (12): 27-33.

Screening of Differential Expression Profile of Long Noncoding RNAs in Essential Hypertension Patients with Left Ventricular Hypertrophy Based on Microarray Technology HUANG Yuan^{1,2}, WANG Qiaozhu¹, ZHANG Wenqian¹, NIU Xiaolin^{1,3}, GAO Dengfeng¹

1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Cardiology, the People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China

3. Department of Cardiology, Meishan Cardio Cerebrovascular Disease Hospital, Meishan 620000, China

Co-Corresponding author: NIU Xiaolin, E-mail: niuxl@mail.xjtu.edu.cn

GAO Dengfeng, E-mail: gaomedic@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570382)

1.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院心血管内科 2.810007 青海省西宁市, 青海省人民医院心血管科 3.620000 四川省眉山市, 眉山心脑血管病医院心血管科

通信作者: 牛小麟, E-mail: niuxl@mail.xjtu.edu.cn

高登峰, E-mail: gaomedic@163.com

【Abstract】 Background The molecular study of myocardial remodeling related genes can provide new ideas and methods for the early diagnosis and treatment of left ventricular hypertrophy (LVH). Although long noncoding RNAs (lncRNAs) do not encode any proteins, but they can regulate gene expression at multiple levels. **Objective** To analyze the differential expression profile of lncRNAs in essential hypertension patients with LVH by using microarray technology. **Methods** A total of 86 patients with essential hypertension admitted to the Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from April to November 2017 were randomly selected, and they were divided into LVH group ($n=43$) or NLVH group ($n=43$) according to left ventricular mass index (LVMI). Another 43 healthy volunteers matched with gender and age of patients with essential hypertension in the same hospital were recruited as the healthy control group. The differentially expressed lncRNAs in plasma were performed by microarray technology within three patients of each group; the relative expression of lncRNA in the rest patients in three groups were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (q-PCR). The coding noncoding gene co-expression (CNC) analysis was performed for the differentially expressed lncRNAs, and the gene ontology (GO) analysis and pathway analysis were performed on the related mRNAs of significantly differentially expressed lncRNAs. **Results** Compared with healthy control group and NLVH group, the relative expression of RP11-327F22.4 in LVH group was increased by 15.162 and 19.437 times, respectively ($P<0.05$); and the relative expression of KHSRPP1 was down regulated by 7.132 and 5.062 times, respectively ($P<0.05$). q-PCR results showed that the relative expression of RP11-327F22.4 in LVH group and NLVH group was higher than that in healthy control group, and it was higher in LVH group than that in NLVH group ($P<0.05$). Furthermore, the relative expression of KHSRPP1 in LVH group and NLVH group was lower than that in healthy control group, while it was lower in LVH group than that in NLVH group ($P<0.05$). CNC analysis indicated that 29 coding protein genes co-expressed with KHSRPP1 and 13 coding protein genes co-expressed with RP11-327F22.4 were found (correlation coefficient ≥ 0.8 , $P \leq 0.05$, $FDR \leq 1$). GO analysis showed that mRNAs associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 were mainly involved in the activations of G-protein coupled peptide receptor and polypeptide receptor. Furthermore, the mRNAs associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 were mainly involved in cell activation and response to wounding in the biological process. Whilst, the mRNAs associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 were mainly rich in cell plasma membrane or periphery of cells. Pathway analysis discovered that mRNAs associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 were mainly concentrated in neuroactive ligand-receptor interaction and calcium signaling pathway. **Conclusion** RP11-327F22.4 and KHSRPP1 are lncRNA differentially expressed in plasma of essential hypertension patients with LVH, and both of them may be potential targets for the prevention and treatment of essential hypertension with LVH.

【Key words】 Hypertension; Left ventricular hypertrophy; Ventricular remodeling; lncRNAs; Microarray technology

高血压是引起左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的主要原因。研究表明, LVH是心脑血管疾病的独立危险因素, 而逆转LVH可以降低心脑血管事件发生率^[1]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNAs)是转录本长度超过200 nt但缺乏蛋白质编码功能的一类RNA的总称^[2], 尽管其没有编码功能, 但却能以RNA的形式在转录、转录后及表观遗传等多个层面参与基因表达的调控^[3]。本研究以lncRNAs为切入点, 采用微阵列技术, 分析原发性高血压病伴LVH患者lncRNAs差异表达谱及可能的调控机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2017年4—11月西安交通大学第二附属医院心内科住院部收治的原发性高血压病患者86例, 根据左心室质量指数(LVMI)分为左心室肥厚组(LVH组)和无左心室肥厚组(NLVH组), 每组43例。另选取同期本院与原发性高血压病患者性别、

年龄相匹配的体检健康者43例作为健康对照组。三组患者性别、年龄、24 h血压、体质指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、血肌酐(Scr)、尿酸、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); LVH组患者高血压病程长于NLVH组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 三组患者脑钠肽(BNP)比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 见表1)。本研究经西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 基因芯片筛选 采集所有受试者外周静脉血3 ml, 常温静置20 min, 之后3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm), 留取血浆, 采用Trizol试剂将血浆中的总RNA提取后冻存。每组选取3例患者(要求一般资料匹配)的总RNA标本, 按试剂盒步骤将总RNA生成带有标记探针的cRNA, 并将其与LncPath™人心血管芯片进行杂交、扫描及分析, 筛选差异表达的lncRNAs, 该步骤由康成生物有限公司完成。

表 1 三组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	24 h 收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	24 h 舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	Ser ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	BNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
LVH 组	40	21/19	56.1 ± 11.2	10.3 ± 3.3	133 ± 14	73 ± 21	25.08 ± 2.56	5.32 ± 0.63	72.42 ± 10.31	344.42 ± 98.71	4.76 ± 0.96	3.10 ± 0.97	48.60 ± 32.68
NLVH 组	40	21/19	55.2 ± 10.7	5.7 ± 3.1	112 ± 21	71 ± 12	26.31 ± 2.90	5.44 ± 0.66	71.34 ± 12.63	324.65 ± 81.68	4.60 ± 1.07	3.01 ± 0.91	25.53 ± 13.60
健康对照组	40	21/19	55.6 ± 11.0	-	104 ± 10	74 ± 15	23.56 ± 1.78	5.40 ± 0.58	72.79 ± 10.72	354.02 ± 60.37	5.13 ± 0.75	3.41 ± 0.76	3.41 ± 0.76
检验统计量值		0.000 ^a	0.068	6.426 ^b	2.730	1.560	2.869	0.566	0.178	1.344	1.987	2.192	300.037
P 值		1.000	0.935	<0.001	0.184	0.232	0.061	0.569	0.837	0.256	0.142	0.116	<0.001

注: LVH=左心室肥厚, NLVH=无左心室肥厚, BMI=体质指数, FBG=空腹血糖, Ser=血肌酐, TC=总胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, BNP=脑利钠肽; ^a为 χ^2 值, ^b为 t 值, 余检验统计量值为 F 值

1.3 实时荧光定量聚合酶链式反应 (q-PCR) 提取三组剩余患者的总 RNA 标本并检测其质量及纯度, 合格后利用特异性反转录方法将提取到的总 RNA 作为模板反转录合成特异性 cDNA, 最后采用 q-PCR 方法检测差异基因相对表达量。

1.4 生物信息学分析 对筛选出的 lncRNAs 进行编码-非编码基因共表达 (coding-noncoding, CNC) 分析, 然后将与其关联的 mRNA 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 分析和 Pathway 分析, 该步骤由康成生物有限公司完成。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 法, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

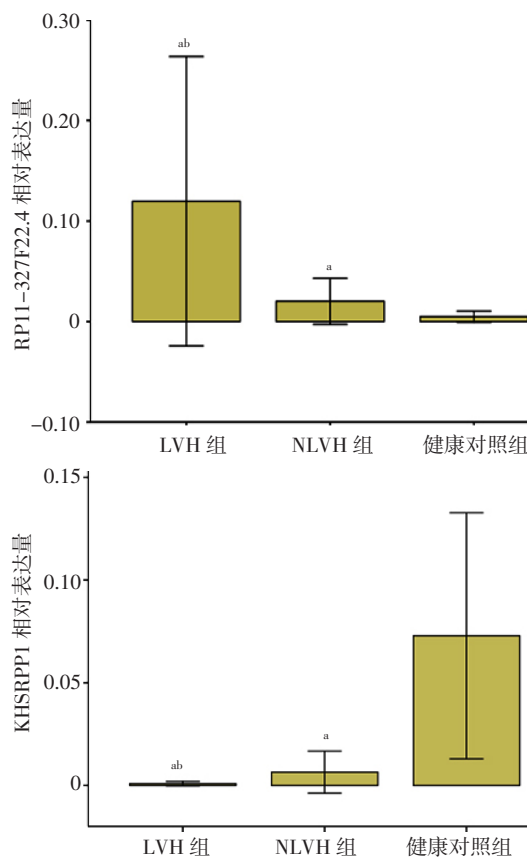
2.1 基因芯片筛选结果 LVH 组与健康对照组比较, 血浆中差异表达的 lncRNAs 共 51 条, 其中上调 17 条、下调 34 条; NLVH 组与健康对照组比较, 血浆中差异表达的 lncRNAs 共 25 条, 其中上调 6 条、下调 19 条; LVH 组与 NLVH 组比较, 血浆中差异表达的 lncRNAs 共 18 条, 其中上调 11 条、下调 7 条。与健康对照组、NLVH 组比较, LVH 组 RP11-327F22.4 相对表达量分别上调 15.162、19.437 倍 ($P < 0.05$), KHSRPP1 相对表达量分别下调 7.132、5.062 倍 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.2 q-PCR 结果 q-PCR 结果显示, 三组 RP11-327F22.4、KHSRPP1 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LVH 组和 NLVH 组 RP11-327F22.4 相对表达量高于健康对照组, LVH 组 RP11-327F22.4 相对表达量高于 NLVH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LVH 组和 NLVH 组 KHSRPP1 相对表达量低于健康对照组, LVH 组 KHSRPP1 相对表达量低于 NLVH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见图 1)。

2.3 生物信息学分析

2.3.1 CNC 分析 CNC 分析结果显示, 共挑出 29 种与 KHSRPP1 共表达的蛋白质编码基因, 13 种与 RP11-327F22.4 共表达的蛋白质编码基因 (相关系数 ≥ 0.8 , $P \leq 0.05$, $FDR \leq 1$), 见图 2 (高清图见 OSID 码)。

2.3.2 GO 分析 GO 分析结果显示, 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在分子功能层面主要富集在 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的激活与多肽受体的激活, 见图 3。与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的



注: LVH=左心室肥厚, NLVH=无左心室肥厚; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 NLVH 组比较, ^b $P < 0.05$

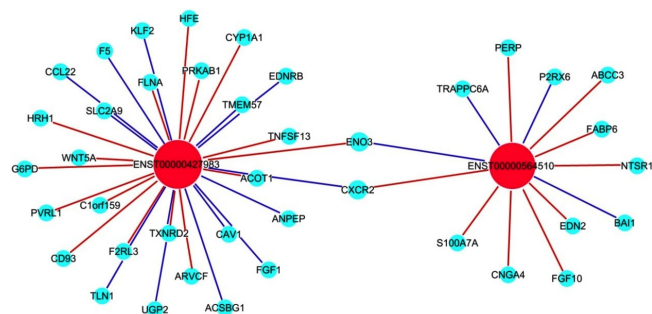
图 1 三组 RP11-327F22.4、KHSRPP1 相对表达量比较
Figure 1 Comparison of relative expression of RP11-327F22.4 and KHSRPP1 in the three groups

表 2 lncRNAs 差异表达谱
Table 2 Differential expression profile of lncRNAs

基因名称	序列名称	染色体	相对倍数	P 值	调节方向
LVH 组与健康对照组比较					
XLOC_013763	TCONS_00028410	chr20	1.887	0.008	上调
RP11-327F22.4	ENST00000564510	chr16	15.162	0.047	上调
RP5-1042K10.12	ENST00000442557	chr22	1.549	0.021	上调
RP11-122G18.7	ENST00000400984	chr1	2.0148	0.009	上调
XLOC_013910	TCONS_00028992	chr21	1.896	0.003	上调
XLOC_008050	TCONS_00017455	chrX	5.747	0.040	上调
RP11-146G7.4	ENST00000584511	chr18	1.769	0.021	上调
AC008888.7	ENST00000473944	chr19	2.561	0.017	上调
AP000351.13	ENST00000440539	chr22	1.872	0.017	上调
RP11-340E6.1	ENST00000474979	chr3	1.645	0.010	上调
XLOC_000679	TCONS_00001378	chr1	1.699	0.008	上调
MTND2P33	ENST00000506452	chr4	1.645	<0.001	上调
AY927633	uc003uhk.1	chr7	1.589	0.001	上调
RP11-438P9.1	ENST00000454576	chr9	7.605	0.002	上调
CKS1BP6	ENST00000424932	chrX	1.555	0.040	上调
LOC51326	uc021tza.1	chr17	2.832	0.039	上调
LOC100652730	NR_046224	chr20	3.390	0.021	上调
CDKN2B-AS1	NR_047532	chr9	2.053	0.010	下调
RP11-350C8.7	ENST00000436275	chr1	5.410	0.033	下调
LOC100288432	NR_038974	chr21	30.362	0.001	下调
RP1-102K2.6	ENST00000447565	chr22	11.171	0.012	下调
CTD-2384B11.2	ENST00000507514	chr5	2.695	0.027	下调
RP11-363L24.3	ENST00000523365	chr8	1.580	0.024	下调
RP11-298D21.1	ENST00000570056	chr16	3.381	0.045	下调
LOC388387	uc002ibv.2	chr17	3.463	0.040	下调
RP4-682C21.2	ENST00000444241	chr1	2.086	0.003	下调
LOC415056	uc003zus.2	chr9	2.946	0.042	下调
CYP4A22-AS1	ENST00000444042	chr1	40.877	0.009	下调
AFAP1-AS1	NR_026892	chr4	1.593	0.003	下调
CTSLIP6	ENST00000458273	chr10	1.505	0.048	下调
XLOC_001880	TCONS_00004041	chr2	1.986	0.009	下调
CLIC1P1	ENST00000431907	chr12	1.514	0.004	下调
XLOC_005083	TCONS_00010556	chr5	1.707	0.003	下调
XLOC_004283	TCONS_00009346	chr5	6.119	0.002	下调
XLOC_005479	TCONS_00012608	chr6	1.506	0.004	下调
XLOC_006599	TCONS_00013950	chr7	12.899	0.016	下调
RP11-358L22.2	ENST00000567157	chr16	6.345	0.002	下调
AC092156.3	ENST00000441935	chr2	1.672	0.005	下调
AC068492.1	ENST00000448672	chr2	2.916	0.007	下调
XLOC_000922	TCONS_00001590	chr1	10.562	0.002	下调
AC006052.1	ENST00000515267	chr4	1.632	0.019	下调
RP11-380P13.2	ENST00000507666	chr4	14.399	0.005	下调
RP11-1396O13.22	ENST00000509725	chr4	3.668	0.001	下调
RP1-40E16.2	ENST00000433761	chr6	1.814	0.004	下调
XLOC_010582	TCONS_00021980	chr13	2.634	0.020	下调
KHSRPP1	ENST00000427983	chr9	7.132	8.130	下调
RP11-96L7.2	ENST00000450399	chr9	13.494	0.012	下调

(续表 2)

基因名称	序列名称	染色体	相对倍数	P 值	调节方向
RP11-556E13.1	ENST00000448017	chr10	6.195	0.003	下调
RP11-377K22.2	ENST00000442812	chr1	8.998	0.007	下调
RP11-235G24.1	ENST00000454826	chr6	10.169	0.002	下调
XLOC_007067	TCONS_00014987	chr8	23.637	0.004	下调
NLVH 组与健康对照组比较					
ST7-OT4	NR_002329	chr7	1.559	0.013	上调
XLOC_013489	TCONS_00028131	chr20	3.116	0.002	上调
XLOC_005847	TCONS_00012290	chr6	2.377	0.020	上调
RP11-630H24.3	ENST00000561102	chr17	2.013	0.009	上调
AC010733.7	ENST00000444831	chr2	7.424	0.023	上调
LOC100652730	NR_046224	chr20	3.541	0.009	上调
GHRLOS	NR_024145	chr3	11.367	0.024	下调
CDKN2B-AS1	NR_047532	chr9	1.970	0.012	下调
LOC100288432	NR_038974	chr21	23.839	0.001	下调
RP1-102K2.6	ENST00000447565	chr22	9.843	0.003	下调
BC034827	uc003xew.3	chr8	5.099	0.048	下调
HNFI1A-AS1	ENST00000535301	chr12	1.550	0.048	下调
CYP4A22-AS1	ENST00000444042	chr1	28.639	0.0139	下调
XLOC_004283	TCONS_00009346	chr5	4.350	0.007	下调
XLOC_006599	TCONS_00013950	chr7	11.647	0.016	下调
RP11-358L22.2	ENST00000567157	chr16	6.390	0.002	下调
RP11-19P22.6	ENST00000579660	chr17	4.223	0.024	下调
AC068492.1	ENST00000448672	chr2	2.570	0.016	下调
XLOC_000922	TCONS_00001590	chr1	10.437	0.002	下调
RP11-380P13.2	ENST00000507666	chr4	14.426	0.008	下调
RP11-96L7.2	ENST00000450399	chr9	11.933	0.015	下调
RP11-556E13.1	ENST00000448017	chr10	4.832	0.014	下调
APOC1P1	NR_028413	chr19	2.464	0.044	下调
XLOC_002806	TCONS_00006965	chr3	1.966	0.018	下调
XLOC_007067	TCONS_00014987	chr8	8.332	0.017	下调
LVH 组与 NLVH 组比较					
RP11-327F22.4	ENST00000564510	chr16	19.437	0.032	上调
RP5-1042K10.12	ENST00000442557	chr22	1.693	0.0311	上调
RP11-122G18.7	ENST00000400984	chr1	3.171	0.002	上调
XLOC_002702	TCONS_00006093	chr3	4.778	0.016	上调
XLOC_005945	TCONS_00012377	chr6	8.690	0.021	上调
XLOC_008050	TCONS_00017455	chrX	6.368	0.049	上调
AC008888.7	ENST00000473944	chr19	3.214	0.040	上调
RP5-827L5.1	ENST00000441660	chr20	2.551	0.046	上调
MTND2P33	ENST00000506452	chr4	1.530	0.028	上调
RP11-831A10.2	ENST00000534055	chr11	4.094	0.038	上调
APOC1P1	NR_028413	chr19	1.555	0.008	上调
RP11-89H19.1	ENST00000380601	chr12	2.223	0.039	下调
RP4-682C21.2	ENST00000444241	chr1	1.517	0.033	下调
MEG3	NR_033359	chr14	1.611	0.033	下调
XLOC_013489	TCONS_00028131	chr20	2.481	0.013	下调
XLOC_007447	TCONS_00016057	chr9	1.977	0.001	下调
FTIH1P11	ENST00000517577	chr8	2.574	0.014	下调
KHSRPP1	ENST00000427983	chr9	5.062	0.040	下调



注: 红色线条代表正相关, 蓝色线条代表负相关

图2 与 KHSRPP1 和 RP11-327F22.4 有关的蛋白质编码基因共表达网络图

Figure 2 Co-expression network of protein coding genes associated with KHSRPP1 and RP11-327F22.4

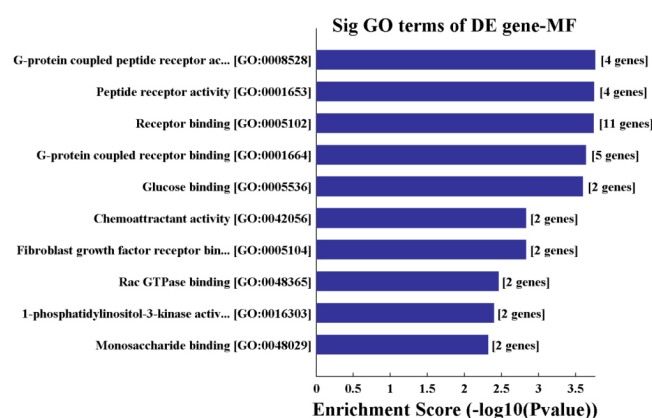


图3 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在分子功能层面的富集分数图

Figure 3 Enrichment fraction map of correlation of mRNA associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 at molecular function level

mRNA 在生物学过程层面主要富集在细胞激活和损伤的修复, 见图4。与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在细胞组成层面主要富集在细胞周围与细胞膜, 见图5。

2.3.3 Pathway 分析 Pathway 分析结果显示, 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 主要富集在刺激神经组织的配体-受体相互作用路径与钙离子相关的信号路径, 见图6。

3 讨论

心肌重构与多种基因改变有关, 因此从分子功能层面对心肌重构相关基因进行研究可为心肌重构的早期诊断及治疗提供新的思路与方法, 但目前高血压引发 LVH 的分子机制尚不清楚, 依然是临床面临的巨大挑战。

lncRNAs 是一类具有高度组织与疾病特异性的非编码 RNA, 目前其是肿瘤和心血管疾病的研究热点并已成为肿瘤和心血管疾病诊断和治疗的有效工具^[4-5]。尽管 lncRNAs 没有蛋白质编码功能, 但其却参与了许多重

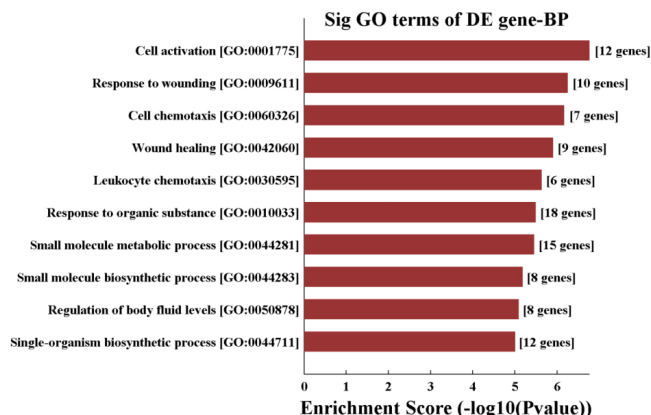


图4 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在生物学过程层面的富集分数图

Figure 4 Enrichment fraction map of correlation of mRNA associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 at biological process level

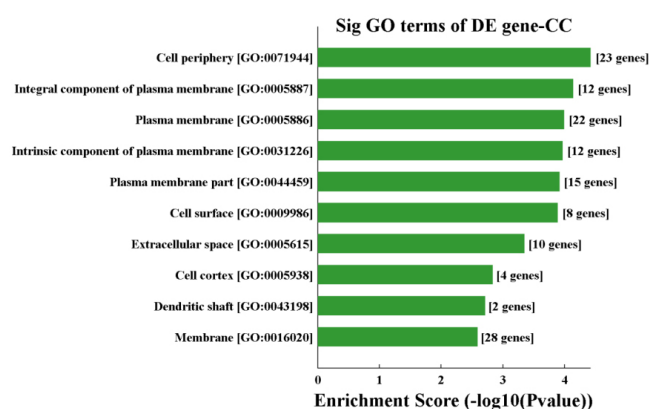


图5 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在细胞组成层面的富集分数图

Figure 5 Enrichment fraction map of correlation of mRNA associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1 at cellular component level

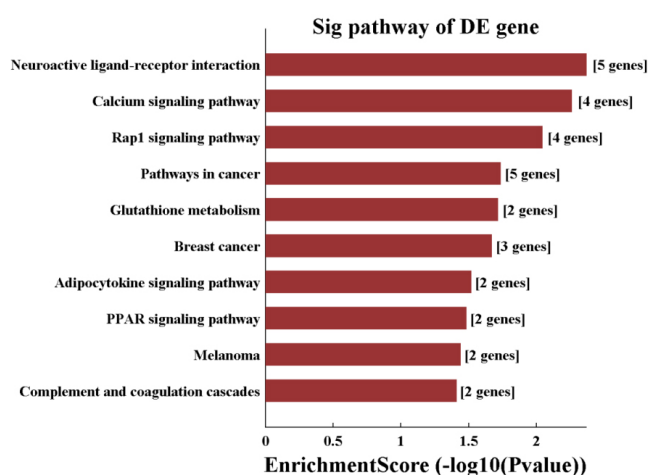


图6 与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 的 pathway 分析富集分数图

Figure 6 Enrichment fraction map of pathway analysis of mRNA associated with RP11-327F22.4 and KHSRPP1

要监管机制如转录干扰与激活、核内运输、X 染色体修饰、基因组印记、染色体沉默等^[6]，因此其在多个层面（如表观遗传层面、转录层面和转录后）发挥了调控基因表达的作用，而了解基因调控机制和作用有助于了解心脏相关疾病的发生和发展。2014 年，GAO 等^[7]报道了心血管转录组复合体是由 RNA 编辑、RNA 剪接和非编码 RNA 组成，而非编码 RNA 增加了心肌基因表达调控网络的复杂性，揭示了针对病理应激具有的潜在调节方式，也证明了重新对心脏相关疾病提出新的诊断及治疗方法是可行的。

目前认为血浆中 lncRNAs 来源于细胞凋亡、坏死，细胞的主动释放或循环细胞的裂解。内源性 lncRNAs 分子常会与蛋白质结合形成复合体，从而避免被酶分子降解，故能稳定存在于血浆和尿液中。lncRNAs 在室温条件下能稳定保持 24 h，且反复冻融也不会影响其稳定性^[8]。LI 等^[9]研究表明，lncRNAs 在心肌组织、全血甚至正常血浆中的表达与其核酸长度均呈负相关，但心力衰竭患者血浆中 lncRNAs 表达与其核酸长度无关联，提示血浆 lncRNAs 的出现并不是心肌组织对心力衰竭的被动反应，也不是从心肌组织中渗漏出来的，可能是由于血细胞或胚胎造血干细胞的激活产生的。因此，分析血浆中 lncRNAs 的类别及含量可作为疾病诊断的一种非侵入性方法^[10]。

微阵列技术（如 lncRNAs 芯片或测序技术）使研究不同疾病状态下 lncRNAs 的表达差异成为可能，且为后续 lncRNAs 的功能研究及标志物筛选提供了一个较为便捷的平台。lncRNAs 异常转录、表达、调控及结合蛋白可能在许多重要疾病（如肿瘤及心血管疾病）的发生中发挥着至关重要的作用^[11-12]，但这仍需要进一步探索、证实。

本研究结果显示，RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 是原发性高血压病伴 LVH 患者血浆中差异表达显著的 lncRNA，且二者均与多种蛋白质编码基因有关联。既往研究表明，蛋白质编码基因 FGF10 可通过 FOXO3/p27kip1 调控胎儿心肌细胞增殖并触发成年人心肌细胞重新进入细胞周期，是心脏修复的潜在目标^[13]；FGF10/FGFR2b 信号通路是心肌纤维化的重要通路，能影响心肌的生长和发育^[14]；蛋白质编码基因 KLF2 可通过调节心血管重要基因而参与内皮细胞间质转化的调控^[15]；蛋白质编码基因 FGF1 可通过与 Fn14 相互作用而介导心肌细胞进入再循环^[16]。本研究通过 GO 分析结果发现，与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关的 mRNA 在生物学过程层面上主要富集在细胞激活及损伤的修复，而 LVH 是一种病理修复过程，因此 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 很有可能参与心肌重塑的调控；而与 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 相关联的 mRNA 在分

子功能层面主要富集在 GPCR 的激活与多肽受体的激活，而血管紧张素 II 1 型受体（AT1R）是一种 7 次跨膜的 GPCR，其过度激活可导致心肌肥大及纤维化，在心肌重构过程中发挥着重要作用^[17]。

综上所述，RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 是原发性高血压病伴 LVH 患者血浆中差异表达显著的 lncRNA，二者均可能成为预防和治疗原发性高血压病伴 LVH 的潜在靶点；但 RP11-327F22.4 和 KHSRPP1 在原发性高血压病伴 LVH 中的具体调节通路及可能机制仍需进一步探究。

作者贡献：黄园、牛小麟、高登峰进行文章的构思与设计；黄园、高登峰进行研究的实施与可行性分析、论文的修订；黄园进行数据收集、整理、分析，并撰写论文；黄园、王巧竹、张文倩进行结果分析与解释；高登峰负责文章的质量控制及审核；牛小麟对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ARTHAM S M, LAVIE C J, MILANI R V, et al. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 52 (2): 153-167. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.05.002.
- [2] SPIZZO R, ALMEIDA M I, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (43): 4577-4587. DOI: 10.1038/onc.2011.621.
- [3] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136 (4): 629-641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [4] GAO W, CHAN Y W, WONG T S. Long non-coding RNA deregulation in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 405860. DOI: 10.1155/2014/405860.
- [5] LIU X H, SUN M, NIE F Q, et al. LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 92. DOI: 10.1186/1476-4598-13-92.
- [6] WILUSZ J E, SUNWOO H, SPECTOR D L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. *Genes Dev*, 2009, 23 (13): 1494-1504. DOI: 10.1101/gad.1800909.
- [7] GAO C, WANG Y B. Transcriptome complexity in cardiac development and diseases—an expanding universe between genome and phenome [J]. *Circ J*, 2014, 78 (5): 1038-1047. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0412.
- [8] GE Q Y, ZHOU Y X, LU J F, et al. miRNA in plasma exosome is stable under different storage conditions [J]. *Molecules*, 2014, 19 (2): 1568-1575. DOI: 10.3390/molecules19021568.
- [9] LI D H, CHEN G, YANG J C, et al. Transcriptome analysis reveals distinct patterns of long noncoding RNAs in heart and plasma of mice

- with heart failure [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e77938.DOI: 10.1371/journal.pone.0077938.
- [10] GU M, ZHENG A, TU W, et al. Circulating lncRNAs as novel, non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38 (4): 1459–1471.DOI: 10.1159/000443088.
- [11] WANG Y, LI Y, YANG Z, et al. Genome-wide microarray analysis of long non-coding RNAs in eutopic secretory endometrium with endometriosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37 (6): 2231–2245.DOI: 10.1159/000438579.
- [12] WANG Y, GAO S, LIU G, et al. Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in human gastric cardiac adenocarcinoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33 (4): 1225–1238.DOI: 10.1159/000358692.
- [13] ROCHAIS F, STURNY R, CHAO C M, et al. FGF10 promotes regional foetal cardiomyocyte proliferation and adult cardiomyocyte cell-cycle re-entry [J]. Cardiovasc Res, 2014, 104 (3): 432–442.DOI: 10.1093/cvr/cvu232.
- [14] VEGA-HERNÁNDEZ M, KOVACS A, DE L S, et al. FGF10/FGFR2b signaling is essential for cardiac fibroblast development and growth of the myocardium [J]. Development, 2011, 138 (15): 3331–3340.DOI: 10.1242/dev.064410.
- [15] CHIPLUNKAR A R, LUNG T K, YOUSEF A, et al. Krüppel-like factor 2 is required for normal mouse cardiac development [J]. PLoS One, 2013, 8 (2): e54891.DOI: 10.1371/journal.pone.0054891.
- [16] NOVOYATLEVA T, SAJJAD A, POGORYELOV D, et al. FGF1-mediated cardiomyocyte cell cycle reentry depends on the interaction of FGFR-1 and Fn14 [J]. FASEB J, 2014, 28 (6): 2492–2503.DOI: 10.1096/fj.13-243576.
- [17] 邹云增. 肾素血管紧张素系统与心肌重构——聚焦血管紧张素 II 1 型受体激活的机制研究[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(3): 216–218.

(收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-10-09)

(本文编辑: 谢武英)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《ACC/AHA 优化肥厚型心肌病临床管理》主要观点

2020年11月,美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)联合发布了肥厚型心肌病(HCM)患者诊断和治疗指南,与2011年指南不同的是,新指南强调对HCM患者的管理实行共同决策,根据患者的意愿实施个体化管理。以下是HCM患者管理指南的主要观点。

- 1、建议对HCM患者管理的各个方面进行共同决策,包括所有的检测及治疗方案,如基因检测、身体活动、生活方式和治疗选择。
- 2、对于病情复杂的HCM患者,应考虑将患者转诊至专业水平较高的HCM中心。
- 3、所有HCM患者的初步诊断评估应包括全面的体格检查 and 三代家族史,评估与HCM表型相关的临床特征。
- 4、建议HCM患者进行初始心电图和24~48 h动态心电图监测,然后每1~2年进行一次心电图监测。出现心悸或头晕的患者,建议延长监测时间,因为只有当监测时出现症状才具有诊断性。
- 5、对于所有疑似HCM的患者,建议进行经胸超声心动图检查。如果静息状态下左心室流出道(LVOT)压力阶差 $< 50 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$),应进行激发试验。对于没有诱发出压力阶差的症状性HCM患者,应进行运动超声心动图检查。对于临床稳定的HCM患者,应考虑每1~2年监测一次超声心动图,以评估肥大、梗阻和心功能的变化程度。
- 6、对于HCM患者,如果怀疑其他诊断(如浸润性疾病/累积病)、超声心动图无法确定、需要进行心脏性猝死的风险分层、患者可能需要选择室间隔减容术时,应行心脏磁共振成像检查。
- 7、对于有心肌缺血症状的HCM患者,应考虑CT或冠状动脉造影。在手术切除肥厚心肌前,应进行有创或CT血管造影。对于适合室间隔减容术治疗,但无创检查不能确定是否存在LVOT梗阻的患者,建议进行有创血流动力学评估。
- 8、HCM患者应进行基因检测,以明确遗传基础并进行家族筛查,还应对患者进行检测前后的遗传咨询。对于意义不明的基因突变患者,可能需要对家庭成员进行检测,因此建议对检测结果进行连续重新评估,以确定变异的重新分类。还应提供妊娠前和分娩前生殖和遗传咨询。
- 9、对于HCM患者的一级亲属,临床筛查应包括初评时的心电图和经胸超声心动图,然后根据其年龄或临床状态变化定期随访,青少年1~2年随访一次,成年人3~5年随访一次。如果先证者在基因检测上有致病或可能致病的变异,应提供级联基因检测。对于级联基因检测阴性的亲属,不建议再进行额外临床筛查。
- 10、对于心脏骤停或持续性室性心动过速(VT)的HCM患者,单腔经静脉或皮下植入式心律转复除颤器(ICD)植入为I类推荐。对于左心室壁厚 $\geq 30 \text{ mm}$ 、疑似心源性晕厥史、左心室心尖部动脉瘤、射血分数 $< 50\%$ 的收缩功能障碍或HCM猝死家族史的患者,ICD为II a类建议。对于没有这些危险因素的患者,不应植入ICD,尤其是对于仅为参加了田径运动的人群。

(原文见: <http://www.360doc.com/showweb/0/0/948247186.aspx>)