

· 综 述 ·

初探长链非编码 RNAs 与冠心病关系的研究

高嘉良 王 阶

目前已报到的蛋白质编码基因大约有 20 000 个, 约占人类基因的 2%^[1]。其中大部分基因组可以被转录成很少有或没有蛋白质编码的非编码 RNA (ncRNA)^[2]。ncRNA 主要可概括为两大类: 一类为短链的非编码 RNAs (<200 核苷酸), 如 microRNA (miRNA)、Piwi-interacting RNAs (piRNA) 以及 endogenous small interfering RNA (siRNA)^[3,4]; 一类则为转录长度超过 200 个核苷酸的异构非编码 RNAs, 又称长链非编码 RNAs (lncRNAs)。心脏基因调控网络功能失调是导致心脏病的原因之一。伴随基因组计划的完成, 以及人们对冠心病研究的不断丰富和深入, 已有大量研究证明 miRNA 广泛参与冠心病的发生及发展, 并可能成为冠心病治疗的一个新靶点。虽然关于 lncRNAs 与冠心病关系的研究发轫之始, 但它们在心脏的作用已引起临床研究者的关注。本文就 lncRNAs 与冠心病的关系进行综述。

1 lncRNAs 的生物学特性及功能机制

1.1 lncRNAs 的生物学特性 长链非编码 RNAs (lncRNAs) 是一种异构 RNA, 位于细胞核或细胞质内, 其为转录的长度超过 200 个核苷酸单位 (nt) 的非编码蛋白, 体内数量为 7 000 ~ 23 000 个, 远超过编码基因的数量^[5]。依据转录基因与其邻近蛋白编码基因的位置可包括: 正义 lncRNAs (转录方向与邻近蛋白质编码基因转录方向相同)、反义 lncRNAs (转录方向与邻近蛋白质编码基因转录方向相反)、双向 lncRNAs (转录方向与邻近蛋白质编码基因转录相同和相反 2 个方向发生转录)、基因内 lncRNAs (从基因的内含子区转录得到) 和基因间 lncRNAs (从 2 个基因的基因间隔转录得到) 5 类^[6]。与编码 RNA 相比, 保守性较差, 但在其分子内部却含有较为保守的序列, 且 lncRNA 在结构特点和序列组成方面和编码蛋白质 RNA 的 3' 非翻译区域 (3' untranslated regions, 3' UTR) 相似, 其表达具有明显的组织和时空特异性^[7]。

1.2 lncRNAs 的功能 lncRNAs 参与多种重要的生物过程, 如染色质重塑、基因转录、蛋白质运输等, 而且失调的 lncRNAs 常在冠状动脉疾病、自身免疫性疾病、神经系统疾病、各种癌症等疾病中具有重要作用^[8]。lncRNAs 可通过各种分子机制在 X 染色体失活、基因印迹、染色体修饰、转录、翻译、蛋白质的活性调控以及 RNA 的可变剪切调控等过程中发挥着重要的调节作用^[9]。但目前关于 lncRNAs 参与各种疾病的作用机制尚未明确, 其主要功能可概括为: (1) lncRNAs 转录调节。主要通过转录干扰、与蛋白质结合、与 DNA 结合及调节转录因子活性等进行。例如上游 lncRNA SRGI 的转录可干扰酵母的 SER3 基因^[10]; (2) lncRNAs 转录后调节。主要通过 mRNA 形成双链复合物, 以掩盖 mRNA 的主要顺式作用元件, 从而在转录后水平调控基因表达。例如 lncRNA Zeb2 能够和该内含子的 5' 端剪切位点形成双链, 从而抑制该内含子的剪切, 提高 Zeb2 蛋白产量^[11]; (3) lncRNAs 作为 miRNAs 的前体。研究认为部分长链非编码 RNAs 转录物可以是小 RNAs 产生的前体^[12]。例如 miRNA 通常是由长链转录物经 Drosha 酶和 Dicer 酶序列剪切产生^[13], hsrw-n 及 sat III 可调控 mRNA 前体的剪切^[14], 1/2-sbsRNA 可介导 mRNA 降解^[15], BACE1-AS 可增加 mRNA 的稳定性^[16]; (4) lncRNAs 的表观遗传学的调控。研究证明 lncRNA 可与染色质修饰复合物结合引起特异性的组蛋白修饰模式, 激活或抑制转录, 在基因组印记和剂量补偿效应中发挥了关键作用。

1.3 lncRNAs 的分子机制 关于 lncRNA 的分子机制尚未明确的, 有待进一步研究。目前有研究者认为 lncRNA 分子机制包括为四个方面^[17]: (1) 信号 lncRNAs: lncRNA 的转录一般发生在生物体中的特定时间和地点中, 因此其可被视为信号分子进一步调控其他基因表达。由于这类基因转录常包含一些具有调控基因功能的核酸序列, 人们可以根据 lncRNAs 表达情况推测染色质情况。例如 lncRNA Air 和 Kcnq1ot1 都产生于印记基因区域^[18,19], 并对相应基因印记区域的形成至关重要。Air 和 Kcnq1ot1 通过和染色质相互作用及招募染色质修饰机制表达基

作者单位: 中国中医科学院广安门医院心内科 (北京 100053)

通讯作者: 王 阶, Tel: 010 - 88001817, E-mail: wangjie0103@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.054

因^[8]; (2) 诱饵 lncRNAs: lncRNAs 可通过作为诱饵分子间接调控目标基因的转录, 这也是其重要效应方式之一。某些长链非编码 RNA 可以通过招募其他 RNA 结合蛋白, 共同实现调控目标基因表达。lncRNA Gas5 (Growth arrest-specific 5) 就是其中代表之一, 其竞争性地结合糖皮质激素受体的 DNA 结合区域效应元件, 作为诱饵有效地抑制糖皮质激素受体的功能^[20]。同时, lncRNAs 还可以作为 miRNA 的诱饵发挥作用, 其机制仍未明确, 而具备这种作用方式的 lncRNA 也被称为 ceRNA (competing endogenous RNA), 即竞争性内源的 RNA^[21]; (3) 指导 lncRNAs: lncRNA 可作为 RNA 结合蛋白的引导分子, 指导包含该蛋白的蛋白复合体定位到调控位点, 可以通过顺式方式或反式方式调节表达目标基因, 但这种作用并非通过特定序列实现的, 而是与利用 lncRNA 特定的空间构象有关。例如 HOTAIR 和 HOTTIP 都是人类 HOX 集群的表达^[22]; (4) 支架 lncRNAs: lncRNAs 可以为多个相关分子成员的装配提供一个中央平台, 这对去多生物信号的传递、分子间相互作用、以及对信号本身的特异性和动态性的精确调控具有重要的意义^[23], 而这一作用与其含有可结合不同蛋白或其他效应分子的多个结构域有关, 并且也可以在同一位置同时结合多个效应元件^[24]。

2 lncRNAs 与心脏的关系

哺乳动物心脏的发育是一个由生理、病理、自然环境等因素共同形成的复杂、精致而又严格的调控网络, 而这些网络则由蛋白介导的转录调控监管^[25]; 近年来, 二代测序技术已经在研究多种类型细胞的不同发育阶段的转录启用。这些研究表明, 许多 lncRNAs 的表达在发育过程是可调节的, 并且其范围可从发育多能性到胚胎早期分化^[26]。例如, X 染色体失活 (X chromosome inactivation, XCI) 与早期胚胎发育、胚胎干细胞分化及诱导多能干细胞紧密相关。一些 lncRNAs 可在细胞发育的可塑状态及上调细胞中具有重要作用, 并在胚胎干

细胞的基因调控中起到关键作用^[27]。近期研究认为 lncRNA Brave heart (Bvht) 和 Fendrr 在心脏中胚层及心肌细胞的分化具有作用^[28,29]。

Brave heart (Bvht) 是长度为 590 nt 的 lncRNA, 其基因含 3 个外显子, 保守性较差。研究证明 Bvht 在胚胎干细胞中就已开始表达, 在成年小鼠心脏中也可观察到大量 Bvht 的存在, 这提示 Bvht 可能参与了心肌细胞分化程度^[29]。Bvht 的作用机制为其可以上调一些在心肌分化中起关键作用的转录因子包括 MesP1 及其下游调控因子 (如 Gata4, Gata6, Hand 1, Hand2 等) 的表达水平, 从而使胚胎干细胞具有向心肌细胞分化的能力, 也可能通过与染色质修饰复合物结合发挥调控作用。然而, 我们仍需从组织水平上进一步阐明 Bvht 在心脏发育中的调控作用^[30]。

Fendrr 则是侧板中胚层特异表达的一种 lncRNA, 其基因含有 7 个外显子, 在心脏发育中具有重要作用。研究发现在敲出小鼠胚胎 Fendrr 后可引起心脏组织中心肌细胞数量减少, 可表现为心室壁变薄, 心室收缩功能严重下降, 最终导致胚胎死亡^[28]。Fendrr 可调控一些心肌细胞分化重要转录因子, 例如 GATA-6, NKX2-5, FOXF1, TBX3, IRX3, PITX2 等, 也可通过其它机制增加一些转录因子, 例如 Nkx2.5, Gata6 等使心肌细胞有序进行。

此外, 表皮生长因子等位基因 1 (Tie-1) 是一种细胞表面酪氨酸激酶受体, 在胚胎发育中内皮细胞的生存和血管网络的延展具有重要作用^[31]。Tie-1 反义 lncRNA (antisense lncRNA, ASlncRNA) 可下调 Tie-1 转录, 在与血管有关的疾病中发生作用^[32]。

3 lncRNAs 与冠心病

近年来研究认为, lncRNA 在冠心病的发生、发展中具有重要作用, 并很有可能为冠心病的诊断及治疗提供新思路和新视角。从 lncRNAs 与心肌缺血、动脉粥样硬化、心肌梗死 3 个方面阐述。具体相关指标见表 1。

表 1 与冠心病相关的 lncRNAs

lncRNA		机制	冠心病相关病生
lncRNA-β2. 7RNA	1	保护内皮细胞 ^[33]	心肌缺血
lncRNA-gadd7		参与了脂质诱导的氧化应激 ^[34]	动脉粥样硬化
lncRNA-ANRIL		调节细胞增生、凋亡、外基质重塑以及炎症反应相关的基因表达，可能在血管重塑中起着不同的调控作用 ^[35、36]	
lncRNA-MIRT1		参与左室重构的相关基因表达 ^[37]	
lncRNA-MIRT2			
ANRIL SNP（rs1333049）			
lncRNA-uc022bqs. 1（LIPCAR）		筛查心肌梗死患者 ^[38]	心肌梗死
lncRNA urothelial carcinoma-associated 1（UCA1）	心脏重塑、心血管相关疾病死亡的风险标记 ^[39]		
		在急性心肌梗死发生 12 h 后明显降低,72 h 后上升,被认为是急性心肌梗死新型标志物 ^[40]	

3.1 IncRNAs 与心肌缺血 靶基因通路分析显示,细胞因子受体、趋化因子信号转导通路以及核苷酸的寡聚化结构域(NOD)-样受体信号通路与心肌缺血有密切的关系。一个基因共同表达网络构建识别高度相关的目标 IncRNAs,并可能在心肌缺血后发挥作用,为认识 IncRNAs 在再灌注早期及心肌的作用机制提供了基础^[41]。缺血再灌注会损伤抑制线粒体呼吸链的活性,导致 ATP 损失及活性氧产生增加,而引起内皮细胞凋亡。线粒体复合物 I 是缺血再灌注时氧化损伤的主要靶点。IncRNA- β 2.7RNA 为人巨细胞病毒编码的转录物,能够通过稳定呼吸链复合物 I 而保护内皮细胞免受缺血再灌注诱导的凋亡。研究发现,将含有 p2.7RNA 导入鼠的主动脉内皮细胞,其表达能够通过减少活性氧的产生而保护内皮细胞^[42]。通过这一机制可能为冠脉搭桥术、溶栓疗法和经皮腔内冠脉血管成形术后等可能发生缺血再灌注损伤的预防及治疗提供思路。

3.2 IncRNAs 与动脉粥样硬化 脂代谢异常是冠心病的危险因素之一,在这一过程中一种 IncRNA-gadd7(生长抑制 DNA 损伤诱导基因 7)参与了脂质诱导的氧化应激,在脂质和氧化应激介导的细胞死亡中是必不可少的。研究通过诱发突变或基因敲除 gadd7 将显著减少脂质诱导的活性氧的产生,从而减少细胞死亡,这证明 gadd7 参与调节氧化应激的正反馈^[43]。ANRIL 是细胞周期激酶抑制因子 4b(INK4b)位点的反义长链非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 Locus),其是一个可剪切的 RNA,可产生不同的转录本。研究证明染色体 9p21 (Chr9p21)区域是罹患冠心病强而有力的一个易感位点^[44],在该区域上,其唯一的转录产物是 IncRNA 染色体 P15^{INK4b}是一种周期依赖性激酶抑制剂,在促进血管重塑,防止病理性血管内膜增生,延缓动脉粥样硬化的形成具有重要作用。研究发现 ANRIL 转录物与 P15^{INK4b}有很好的相关性,在全血中 ANRIL 能够直接影响 P15^{INK4b}的表达,抑制 P15^{INK4b},降低其在心脏中的保护作用,参与动脉粥样硬化的形成,因此很有可能成为新的诊断标记^[33,34]。ANRIL 通过招募 PRC1 和 PRC2 对 INK4B - ARF - INK4a 进行基因表达以促进压迫性染色质结构的形成。鉴于这些研究结果,如果这一序列的功能丢失或突变常导致 p15^{INK4b}、p14^{ARF} 和 p16^{INK4a}的表达改变,而这常又增加罹患冠状动脉硬化性心脏病的易感性^[35]。此外,9p21 区域上的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与 ANRIL 尤其是短的转录产物(EU741058,

DQ485454)表达水平密切相关,而这又与动脉粥样斑块负荷的严重程度密切相关^[36]。

3.3 IncRNAs 与心肌梗死 心肌梗死(myocardial infarction, MI)常由冠状动脉粥样硬化狭窄或心肌耗氧量剧烈增加或冠状动脉痉挛的基础上发生。近来全基因组关联研究(A genome-wide association study, GWAS)发现,心肌梗死相关转录(myocardial infarction-associated transcript, MIAT)已成为 MI 的危险因素之一。MIAT 主要存在于特殊的核小体中,与剪接因子 SF1 有高度的亲和力,可能在转录后水平(剪接)调节基因表达。Zangrando J 等^[37]人发现 MI 模型的 c57bl6 小鼠心肌中有数量 IncRNA 的表达,但其中有两种 IncRNA 即 MIRT1 和 MIRT2 在与心肌梗死面积、BNP 等具有相关性,并在参与左室重构具有重要作用。IncRNA MIAT 转录区多个 SNPs 与心肌梗死易感性有密切关系。SNPs 被认为与 MI 发生有密切关系,研究发现 ANRIL SNP rs1333049 不仅为高胆固醇血症提供重要的药物基因组学,同时也可为筛查 MI 提供依据^[38]。IncRNA-uc022bqs.1 (LIPCAR)在 MI 发生前基因表达下调,可作为预测心血管相关疾病的风险标记。但在 MI 发生后上调,参与心室重构,在 MI 后出现严重左室重构与未出现患者血浆中的表达具有明显差异,被认为是心室重构的标志物之一^[39]。最新研究表明,IncRNA urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1)在急性心肌梗死发生 12 h 后明显降低,72 h 后上升,被认为是急性心肌梗死新型标志物^[40]。

4 展望

IncRNAs 已成为生物学及医学领域的研究热点,并认为 IncRNAs 在各生物学过程中具有重要调控作用。综上,IncRNAs 可能通过在心脏发育、心肌缺血、动脉粥样硬化、心肌梗塞等环节参与冠心病的发生、发展。但目前关于 IncRNAs 对于冠心病的作用机制尚未明确。而 miRNA 作为冠心病的生物标志物,或可认为是治疗冠心病的靶点,IncRNAs 可作为分子伴侣调控蛋白质的构象,与 miRNA 在很多基因表达中共同作用,因此研究 IncRNAs 与 miRNA 的相互作用网络(内源性干扰机制)有助于进一步认知 IncRNAs 的作用机制。另外,中医药在防治冠心病中具有独特优势,将分子生物学及多组学技术引入中医学研究,不仅可阐释中医药的分子作用机制,还有利于进一步认知冠心病进展的调节关键节点。有学者就指出,利用 miRNA 与冠心病中医证候动态时空定性和定量的相关性,将 miRNA 引入冠心病中医证候的研

究,借助生物信息学技术,建立和证候相关的 miRNA 调控网络,可为从转录后水平阐明冠心病中医证候的实质提供新的视角^[45]。现代药理研究认为,众多中草药诸如丹参、三七等在防治冠心病具有独特优势,通过 RNA-Seq 可检测中草药中 lncRNAs^[46]的序列、功能及作用机制,进而可为阐明中医药在防治冠心病的靶点及作用机制提供依据。

目前,虽然心血管系统中存在丰富的 lncRNAs,提示了其可能是心脏生理和病理复杂调控网络的一部分,并也具备可能成为生物标志物及治疗靶点的潜力,但仍有大多数的 lncRNAs 在参与生物调控过程的机制和功能尚未明确,对其注释不足以及因其种类和功能的多样性而至的借鉴意义不高^[46]仍需进一步研究。同时,国内外尚无一项基于 lncRNAs 心血管疾病的分子层面治疗的相关临床研究,且存在 lncRNAs 物种间保守性低的研究瓶颈,如何从动物模型转化到人体研究仍需进一步探索^[47]。即使 lncRNAs 相关冠心病的研究尚处于发轫之始,但对 lncRNAs 功能及机理的深入研究,将扩大认识冠心病发病、发展的一般规律,并有可能为临床医师提供了更加新颖、更加多元的方法来诊断、治疗冠心病。

参 考 文 献

- [1] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74.
- [2] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome [J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1559-1563.
- [3] Lau NC, Seto AG, Kim J, et al. Characterization of the piRNA complex from rat testes [J]. *Science*, 2006, 313(5785): 363-367.
- [4] David R. Small RNAs: MiRNA machinery disposal [J]. *Nat Rev Mol Biol*, 2013, 14(12): 4-5.
- [5] Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, 1(1): 2-21.
- [6] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [7] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprise from the RNA world [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494-1504.
- [8] Li J, Xuan Z, Liu C. Long non-coding RNAs and complex human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 18790-18808.
- [9] 韩泽平, 何金花, 黎毓光. 长链非编码 RNA 与糖尿病关系的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(4): 751-756, 762.
- [10] Maflens JA, Laprade L, Winston F. Intergenic transcription is required to repress the *saccharomyces cerevisiae* SER3 gene [J]. *Nature*, 2004, 429(6991): 571-574.
- [11] Shamovsky I, Ivannikov M, Kandel ES, et al. RNA-mediated response to heat shock in mammalian cells[J]. *Nature*, 2006, 440(7083): 556-560.
- [12] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Functional interactions among microRNAs and long noncoding RNAs[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 34(4): 9-14.
- [13] Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs [J]. *RNA*, 2004, 10(12): 1957-1966.
- [14] Jolly C, Lakhota SC. Human sat III and *Drosophila* hsr omega transcripts: a common paradigm for regulation of nuclear RNA processing in stressed cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(19): 5508-5514.
- [15] Tripathi V, EUis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925-938.
- [16] Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU-1-mediated mRNA decay by duplexing with 3'-UTRs via Alu elements [J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 284-288.
- [17] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- [18] Zhao J, Sun BK, Erwin JA, et al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome [J]. *Science*, 2008, 322(5902): 750-756.
- [19] Sleutels F, Zwart R, Barlow DP. The non-coding Air RNA is required for silencing autosomal imprinted genes [J]. *Nature*, 2002, 415(6873): 810-813.
- [20] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(107): ra8.
- [21] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [22] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 120-124.
- [23] Spitale RC, Tsai MC, Chang HY. RNA templating the epigenome: long noncoding RNAs as molecular

- scaffolds[J]. *Epigenetics*, 2011, 6(5): 539–543.
- [24] Collins K. Physiological assembly and activity of human telomerase complexes[J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(1–2): 91–98.
- [25] Schonrock N, Harvey RP, Mattick JS. Long noncoding RNAs in cardiac development and pathophysiology[J]. *Cir Res*, 2012, 111(10): 1349–1362.
- [26] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future[J]. *Genetics*, 2013, 193(3): 651–669.
- [27] Guttman M, Donaghey J, Carey BW, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation [J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 295–300.
- [28] Grote P, Wittler L, Hendrix D, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse [J]. *Dev Cell*, 2013, 24(2): 206–214.
- [29] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment[J]. *Cell*, 2013, 152(3): 570–583.
- [30] 刘岗, 黄晓红. 长链非编码核糖核酸在心脏发育及心血管疾病中的作用研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(4): 312–314.
- [31] Puff MC, Partanen J, Rossant J, et al. Interaction of the TEK and TIE receptor tyrosine kinases during cardiovascular development [J]. *Development*, 1999, 126(20): 4569–4580.
- [32] Li K, Blum Y, Verma A, et al. A noncoding antisense RNA in tie-1 locus regulates tie-1 function *in vivo* [J]. *Blood*, 2010, 115(1): 133–139.
- [33] Jafinova O, Sewart A, Robes R, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1671–1677.
- [34] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, et al. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956–1962.
- [35] Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662–674.
- [36] Johnson AD, Hwang SJ, Voorman A, et al. Resequencing and clinical associations of the 9p21.3 region: a comprehensive investigation in the Framingham heart study [J]. *Circulation*, 2013, 127(7): 799–810.
- [37] Zangrando J, Zhang L, Vausort M, et al. Identification of candidate long non-coding RNAs in response to myocardial infarction [J]. *BMC Genomics*, 2014, 10(15): 460.
- [38] Ahmed W, Ali IS, Riaz M, Younas A, et al. Association of ANRIL polymorphism (rs1333049: C > G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia [J]. *Gene*, 2013, 515(2): 416–420.
- [39] Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1569–1575.
- [40] Yan Y, Zhang B, Ning L, et al. Circulating Long Noncoding RNA UCA1 as a Novel Biomarker of Acute Myocardial Infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2016: 8079372.
- [41] 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 [J]. *Gene*, 2014, 543(1): 15–21.
- [42] Zhao J, Sinclair J, Houghton J, et al. Cytomegalovirus beta2.7 RNA transcript protects endothelial cells against apoptosis during ischemia/reperfusion injury [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(3): 342–345.
- [43] Brookheart RT, Michel CI, Listenberger LL, et al. The non-coding RNA gadd7 is a regulator of lipid-induced oxidative and endoplasmic reticulum stress [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 7446–7454.
- [44] Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(7): e1003588.
- [45] 王阶, 虞桂. microRNA 与冠心病中医证候研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(11): 1562–1565.
- [46] 白晶, 李力恒, 孙尧, 等. 传统中草药高通量测序技术 RNA-seq 及 lncRNA 挖掘的应用策略[J]. *中医药信息*, 2014, (2): 20–23.
- [47] Bär C, Chatterjee S, Thum T. Long Noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1484–1499.

(收稿:2015-03-04 修回:2017-02-20)

责任编辑: 白霞

《中国中西医结合杂志》稿约(2017 年 4 月修订)

1 本刊是中国科协主管,中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的全国性中西医综合性学术期刊,主要宣传党的中医政策和中西医结合方针,报道我国中西医结合在临床、科研、教学等方面的经验和成果,探讨中西医结合的思路与方法;介绍循证医学研究成果和国内外本专业的进展,开展学术讨论和争鸣,为提高中西医结合理论和实践水平,传承和发展我国传统医药学,促进我国医学科学现代化,为保障人民健康服务。

2 本刊设有述评、专论、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、综述、病例报告、中医英译及会议纪要等栏目。提高为主,兼顾普及,侧重临床,重视实验研究。述评、专论及专题笔谈主要为约稿,但也欢迎来稿。本刊对所有来稿均采用同行审稿的方式进行公正、公平地审定以确定录用与否。

3 文稿应具有科学性和实用性,论点明确、资料可靠、文字精炼,层次清楚、数据准确,统计学处理正确。报告以人为研究对象的试验时,应说明是否获得有关伦理委员会的批准,是否取得受试对象的知情同意书。除非必要,否则应删除可辨认患者身份的细节。刊用人像应征得本人书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。动物为对象的实验报告,应说明是否获得有关伦理委员会的批准,遵循单位或国家有关实验动物保护与使用的准则。稿件文题力求简明、醒目,反映出文章的主题。中文文题一般以 20 个汉字以内为宜。

4 作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在修稿过程中不应再做更动;作者单位名称和邮政编码脚注于同页下方,并注明通讯作者的姓名、通信地址、电话、传真及 E-mail 地址。作者应是:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该论文发表者。以上 3 条均需具备。如需注明协作组成员或致谢者,则于文末参考文献前列出。

5 临床论著、基础研究、思路与方法学等文稿须附有中、英文摘要及 2~5 个关键词。临床论著、基础研究文稿摘要按目的、方法、结果、结论 4 段格式撰写,中文摘要可简略些,英文摘要则相对具体些。学术探讨、思路与方法学等其他文稿中、英文摘要不采用 4 段格式撰写。

6 所用名词术语采用国家公布或已通用者为准。中外医学名词使用全称,用英文简称时,在首次出现时应用中英文全称。中药请用常用名称,草药要注明拉丁学名,西药在商品名之后注明化学名。计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示。

7 正确使用标点符号,数字、图表须核实无误,每幅图表冠有图题或表题,表内数据要求同一指标有效位数一致,线条图高宽比例为 5:7,病理照片要求注明染色方法和放大倍数。

8 参考文献依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码标出,不可引用内部资料,参考文献的作者 1~3 位者全部列出,3 位以上者只列前 3 位,后加“等”,每条期刊参考文献均须与原文核对无误。将参考文献按引用先后顺序用阿拉伯数字标出排于文末。格式如下:

[期刊]作者.文题[文献类型标志].刊名(外文缩写按 Index Medicus 格式),年,卷(期):起页-迄页.举例:

[1] 项阳,钱学林,王宝恩,等.百草柔肝胶囊逆转肝纤维化和早期肝硬化的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1999,19(12):709-711.

[2] Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease [J]. N Eng J Med, 1999, 341(25):1882-1890.

[书籍]作者.书名[文献类型标志].卷.版次.出版地:出版者,年:起页-迄页.举例:

[1] 季钟朴主编.现代中医生理学基础[M].北京:学苑出版社,1991:282-284.

[2] Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, editors. Principles of geriatrics medicine and gerontology [M]. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Co., 1999:867-880.

9 为提高报告质量,RCT 报告请参照 CONSORT2010 核对清单。

10 论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或攻关项目,应脚注于文题页左下方,如“基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.69788090)”,作为脚注第 1 项,并附基金证明复印件。如有获奖,请附获奖证书复印件。

11 来稿须附单位推荐信,推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议。作者需遵守学术伦理规范,对于剽窃、伪造论文,所有相关作者的当前投稿都予以退稿处理。稿件请勿寄给个人(包括主编)。根据著作权法,并结合本刊具体情况,凡来稿在接到本刊的回执后满 3 个月未接到稿件处理通知者,系仍在审阅中,作者如欲投他刊,请与本刊编辑部联系,勿一稿两投。来稿在接到本刊拟录用通知后满 12 个月,未接到稿件进一步处理通知者,系仍在排期,作者可改投他刊,并请通知本刊编辑部。

12 来稿一律文责自负。依照《著作权法》有关规定,本刊可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及稿件原意的修改,则提请作者考虑。修改稿逾 2 周不寄回者,视为自动撤稿。

13 来稿须付稿件审理费,每篇稿件 100 元。稿件确认刊载后需按通知数额付版面费,刊印彩图者需另付彩图印制费。版面费和彩图印制费可由作者单位从课题基金、科研费或其他费用中支付。稿件刊登后酌致稿酬(已含光盘版和网络版稿酬),并赠当期杂志。

14 稿件将请同行专家评审,并由本刊编委会决定取舍。作者亦可提供 2~3 名同行专家名单(提供详细通讯地址、邮政编码、电话及传真或 E-mail 地址),也可提出要求回避的同行专家名单,以备参考。

15 来稿一经接受刊登,由作者亲笔签署论文专有使用权授权书,专有使用权即归中国中西医结合杂志社所有,中国中西医结合杂志社有权以电子期刊、光盘版等其他方式出版接受刊登的论文,未经中国中西医结合杂志社同意,该论文的任何部分不得转载他处。

16 作者注册后按照要求投稿,成功后等待审稿处理。初审 5~10 个工作日,同行评议 1~2 个月,终审 5~10 个工作日。如对退稿意见有异议,请联系编辑部进行退稿申辩。

17 作者投稿请登录本刊网站,网址 <http://www.cjim.cn/chinese/index.asp>;电子邮件投稿不受理,网上投稿者请勿再邮寄纸质稿件。

18 通讯地址:北京海淀区西苑操场 1 号 中国中西医结合杂志社(邮政编码:100091)。电话:010-62886827,010-62877592;传真:010-62874291;E-mail: cjim@cjim.cn;网址:<http://www.cjim.cn>