

DOI: 10.13376/j.cbls/2018006

文章编号: 1004-0374(2018)01-0043-05

# 长链非编码RNA在原发性高血压发病中 作用机制的研究进展

包兴洁<sup>1</sup>, 顾天伦<sup>1</sup>, 毛书奇<sup>2</sup>, 张莉娜<sup>1\*</sup>

(1 宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211;

2 宁波市北仑区疾病预防控制中心卫生与健教科, 宁波 315211)

**摘要:** 长链非编码 RNA (LncRNA) 作为一种新型的基因表达调控分子, 能够对基因表达进行精细化调控, 在组织和细胞中表达丰度较高, 在疾病的发生发展中起到重要的作用。但是, 其在某些疾病发病机制中的作用尚未明确, 特别是在慢性疾病中的研究仅仅是冰山一角。因此, 近年来 LncRNA 在疾病发生发展中的分子机制成为研究热门。现就 LncRNA 在原发性高血压发病过程中的作用机制进行综述。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 原发性高血压; 机制

中图分类号: Q522; R544.1 文献标志码: A

## Advances in the study on the mechanism of long non-coding RNA in the pathogenesis of essential hypertension

BAO Xing-Jie<sup>1</sup>, GU Tian-Lun<sup>1</sup>, MAO Shu-Qi<sup>2</sup>, ZHANG Li-Na<sup>1\*</sup>

(1 Department of Preventive Medicine, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology,  
School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2 Ningbo Beilun District Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315211, China)

**Abstract:** Long non-coding RNA (LncRNA), as a novel gene expression regulator, is capable of fine-regulation of gene expression and highly abundant in tissues and cells. LncRNA also plays an important role in the development and progression of the diseases, but its role in the pathogenesis of chronic diseases is not clear. Therefore, the molecular mechanism of LncRNA in the development of diseases has become a hot research topic. This article reviews the mechanism of LncRNA in the pathogenesis of essential hypertension.

**Key words:** long non-coding RNA; essential hypertension; mechanism

长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是由数量超过 200 nt 组成的功能性非编码 RNA<sup>[1]</sup>。最初, LncRNA 被认为是转录基因组中的“垃圾”, 现已发现它能够在复杂的生物进程中起着至关重要的作用。越来越多的研究证实, 该类 RNA 能够参与癌症、神经退行性疾病、糖尿病、心脏疾病和炎症等疾病的发生发展<sup>[1-5]</sup>。LncRNAs 通过胞外体和高密度脂蛋白颗粒在血浆中进行运输<sup>[6]</sup>; 也可作为诱饵、支架、引导物或者信号分子, 通过与 DNA、RNA 或者蛋白质的相互作用调节基因表达<sup>[7]</sup>; 或通过调节剪接、mRNA 翻译和 mRNA 降解, 以小分

子 RNA (如 miRNA、piRNA) 前体分子的作用来调节转录后的基因表达<sup>[8]</sup>。2017 年的新证据表明 LncRNA 可能对心血管疾病的发生发展起作用<sup>[9]</sup>。

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是全

收稿日期: 2017-05-26; 修回日期: 2017-08-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773528); 浙江省社发项目(2016C33178); 宁波市社发攻关项目(2014C50051); 宁波大学科研创新基金项目(G16097); 宁波市环境有害因素致病机制及防制创新团队(2016C51001)

\*通信作者: E-mail: zhanglina@nbu.edu.cn

球最重要的公共健康问题之一。据统计,全球高血压患病人数逐年增加,预计在2025年患病人数将达到15.6亿<sup>[10]</sup>。人群流行病学调查发现,超重和肥胖、高钠低钾饮食、过量饮酒和长期精神紧张等是原发性高血压的重要危险因素<sup>[11]</sup>,但这只能部分宏观解释高血压的发病机制。近年来,随着二代高通量测序以及生物信息学技术的不断发展,疾病发病过程中的分子机制研究逐渐占据主导地位。大量动物实验表明,LncRNA的异常表达与原发性高血压病的发生密切相关,本文就LncRNA在原发性高血压发病过程中所起的作用进行探讨。

## 1 LncRNA通过对编码蛋白基因的转录调控作用调节血压

### 1.1 LncRNA AK094457

近年来,LncRNA对原发性高血压疾病的影响逐渐被发现。Ying等<sup>[12]</sup>在三七皂苷R1(Notoginsenoside R1, NR1)治疗的原发性高血压大鼠(SHR)组织中发现,LncRNA AK094457的表达水平上调,一氧化氮(NO)浓度上升并诱导大鼠脊髓主动脉和大鼠血管内皮细胞中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加。随后,研究人员对原发性高血压患者和对照组体内的LncRNA AK094457表达丰度进行比较,结果与大鼠模型实验一致,原发性高血压患者在服用NR1后血压明显降低,且体内LncRNA AK094457的表达丰度较对照组高。

研究显示,NO通过两个通路调节血压,一方面是参与血管紧张素的调节<sup>[13-14]</sup>,细胞实验已证实与心血管疾病的发生有关联<sup>[15-16]</sup>;另一方面,Ritchie等<sup>[17]</sup>证实NO从内皮细胞中释放后,在血管平滑肌细胞中促进3',5'-环鸟苷酸(cGMP)的产生并使cGMP依赖性蛋白激酶活化,导致血管扩张。由此推测,LncRNA AK094457的表达与iNOS的表达和NO的浓度有关,且对原发性高血压有一定的抑制作用<sup>[12]</sup>。

### 1.2 LncRNA sONE

LncRNA sONE来源于人类内皮型一氧化氮合酶(eNOS)互补DNA链上的转录单位NOS3AS,是一种反义mRNA<sup>[18]</sup>。Zhang等<sup>[19]</sup>在盐敏感型临界高血压大鼠模型实验中证实,LncRNA sONE的表达丰度与高血压疾病的发生有关。实验者在盐敏感型高血压大鼠模型的肾血管内皮细胞和高盐处理的人脐静脉内皮细胞中均发现,LncRNA sONE的表达上调,推测LncRNA sONE可能参与盐敏感型高

血压的发病。

与野生型对照组相比,盐敏感型大鼠的血压升高了2.5倍,这表明eNOS是盐敏感型高血压的重要调节因子<sup>[20]</sup>;Kocyigit等<sup>[21]</sup>在人群中证实,高血压患者体内eNOS的表达丰度明显比非高血压人群低。eNOS的破坏可导致小鼠血压升高<sup>[22]</sup>。临床实验证实,松弛素和尼可地尔均可提高eNOS表达丰度,从而改善盐敏感性高血压<sup>[23-24]</sup>。内皮细胞中的NOS mRNA高度稳定,并与3'非编码区结合,维持蛋白质复合体的稳定<sup>[25]</sup>。LncRNA NOS3AS(sONE来源于人类)可能会竞争性地抑制蛋白质复合物与eNOS mRNA的3'UTR的结合,或与eNOS mRNA的结合来阻碍蛋白质复合物的形成,从而抑制eNOS的表达,引起血管紧张,血压升高<sup>[26]</sup>。

现已证明枸杞对血管疾病治疗有效,如在小鼠高眼压模型中保护神经<sup>[27]</sup>,在心血管疾病实验中维持心血管生理稳态等<sup>[28-29]</sup>。食物摄入的枸杞,通过降低LncRNA sONE的表达丰度增加eNOS的表达,同时增加机体内NO的含量,最终达到降低血压的效果。

### 1.3 LncRNA LncVSM

Holdt等<sup>[30]</sup>在大型队列研究中发现,某些LncRNAs的表达水平直接影响动脉粥样硬化的程度。金翎等<sup>[31]</sup>在人体血液中新发现一条LncRNA LncVSM,能够调控血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转换。它由人平滑肌细胞特异表达,并在高血压患者外周血中表达上调,推测其作用机制为LncVSM与纤维连接蛋白1(FN1)和肌球蛋白重链11(MYH11)重组蛋白相互作用,或直接与平滑肌收缩蛋白结合,促进收缩蛋白降解,抑制收缩蛋白转录,提高细胞增殖、迁移和分泌蛋白外基质的能力来调节VSMC表型的转化,最终参与高血压的发病。另有资料显示,LncRNA通过改变心肌细胞增殖,调控心脏Cdkn2a/b,控制心脑血管疾病的发生<sup>[32]</sup>。Yang等<sup>[31]</sup>用微阵列的方法,在人体血浆中检测到高血压患者与正常人差异表达的LncRNAs。

## 2 LncRNA的顺式效应作用调节血压

为了确定参与血压调节的LncRNA,Gopalakrishnan等<sup>[33]</sup>在Dahl盐敏(S)、抗盐大鼠(R)和原发性高血压大鼠(SHR)中进行RNA测序和LncRNA分析,发现了高血压模型和野生型之间差异调控的LncRNA,并进行mRNA转录组分析以确定LncRNA

靶基因。在 S 大鼠和 R 大鼠以及 S 大鼠和 SHR 大鼠两组中, 分别有 273 种和 749 种 LncRNAs 表达丰度有差异。随后, 研究人员检测 4 种特异性靶基因的蛋白质产物, 包括蛋白-锚蛋白重复序列-细胞因子信号抑制物盒蛋白家族 3 抗体 (ankyrin repeat and SOCS box containing 3, *Asb3*)、阳离子转运调节样蛋白 2 抗体 (cation transport regulator homolog 2, *Chac2*)、过氧化物酶体蛋白 11B (peroxisomal membrane protein 11B, *Pex11b*) 和 Sp5 转录因子 (Sp5 transcription factor, *Sp5*); 它们在不同细胞株间也出现类似的失调, 表明 *Asb3*、*Chac2*、*Pex11b* 和 *Sp5* 可能与差异表达的 LncRNAs 相关, 最终联合调控血压。

LncRNA-mRNA 相关基因 (*Asb3*、*Chac2*、*Pex11b* 和 *Sp5*) 实验结果证明, LncRNAs 的差异表达与 mRNA 或蛋白质紧密相关。由于 *Asb3* 和 *Chac2* 基因都位于相同的基因组片段内, 因此, 这两个基因是单个 LncRNA 的潜在靶基因, *Chac2* 编码的蛋白表达显著下调, 结果显示 LncRNA 可以影响多个下游分子的表达差异, 称为“LncRNA 的顺式效应”。因此, 可将 LncRNAs 列为原发性高血压疾病的候选位点。

### 3 LncRNA作为miRNA的宿主转录本作用调节血压

血管紧张素 II (AngII) 是一种小型多肽激素, 其异常调节会导致动脉粥样硬化和高血压疾病的发生。通过对 AngII 处理后的细胞进行 RNA 测序, Leung 等<sup>[34]</sup> 确定了 AngII 反应型 LncRNAs 的新型调控因子转录本集合, 其中包括 *LncRNA-362*。这些转录本的基因组位点大多数富集两种组蛋白修饰, 即 H3 赖氨酸-4-三甲基化 (H3 lysine-4-trimethylation, H3K4me3) 和 H3 赖氨酸-36-三甲基化 (H3 lysine-36-trimethylation, H3K36me3), 且这两种修饰在活跃转录区域, 实质是为其真实转录提供了证据。转录丰度分析确定 *Lnc-Ang362* 受 AngII 调控, 而 *Lnc-Ang362* 的转录水平与细胞增长速度呈正相关关系。

*LncRNA-362* 位于两个 miRNAs (*miRNA-221* 和 *miRNA-222*) 的近端, 与平滑肌细胞增殖相关联。同时, *Lnc-Ang362* 作为 *miRNA-221* 和 *miRNA-222* 的宿主转录本, 可提高或调节近端基因的表达<sup>[35-36]</sup>。通过使用功能增益和功能丧失两种方法, 发现 *miRNA-221* 和 *miRNA-222* 的靶基因 p27 (Kip1) 和 p57 (Kip2) 对 VSMC 的生长有影响<sup>[37-38]</sup>, 且 *miRNA-221* 和 *miRNA-222* 都与细胞增殖、分化和收缩性有关<sup>[39-42]</sup>, 其机制为, 在血管内皮细胞中, *miRNA-221* 和 *miRNA-222* 通过

降低 p27 (Kip1) mRNA 的表达促进不稳定斑块的形成<sup>[43]</sup>, 促使斑块破裂, 也可通过直接靶向 c-kit 来抑制血管的形成、迁移和伤口愈合。Zhu 等<sup>[44]</sup> 在血管内皮细胞中发现, *miRNA-221* 和 *miRNA-222* 过度表达下调了血管内皮细胞的关键黏附分子, 最终激活炎症因子通路。由于这两种 miRNAs 都参与细胞增生性血管重塑, 此研究提出假设, LncRNA 的调控可以提供一种新的机制来减轻 AngII 在多种血管病变中的过度增殖作用, 成为高血压等相关血管疾病的新治疗靶点。

### 4 问题与展望

LncRNA 包含了人类巨大的非编码转录本以及复杂的生物学功能, 包括一些自然反义转录的行为, 大部分能够引导染色体修饰复合物到作用位点上, 这是 LncRNA 区别于其他分子的重要特征, 这种机制也暗示了 LncRNA 在基因表达的表观遗传调控中起重要作用<sup>[45]</sup>。也有足够的证据支持 LncRNAs 作为新的生物标志物对原有的生物标志物集合进行补充; 或者与原有标志物相比, LncRNAs 的作用已经超过前者的作用。部分 LncRNAs 由于它们的组织和疾病特异性表达模式、物理化学性质等, 与常规生物标志物相比具有更强的诊断和预后价值<sup>[46]</sup>。然而, LncRNAs 的研究中存在以下问题: (1) 对于其起源和功能的知识不足; (2) RNA 提取和 LncRNA 监测的方法的多样性; (3) 各种研究缺乏一致性和标准化; (4) 迄今为止使用的均是较小队列研究。

LncRNAs 疾病数据库显示, LncRNAs 与 150 余种疾病相关<sup>[47]</sup>。此外, 由于单核苷酸多态性 (SNPs) 可以改变 LncRNA 的生物学和表观遗传机制, 因此影响疾病相关基因的表达<sup>[48]</sup>。对 LncRNA 基因组位点内及附近 SNPs 的监测, 可能会提供重要遗传信息, 以补充人类原发性高血压的转录组关联研究的数据。

由于目前的研究大部分只局限于动物模型上, 实验技术尚未十分成熟, 不能大量使用临床样本, 且大量数据是在描述性研究和分析性研究的基础上获得, 部分仅仅是研究者对 LncRNA 调控机制的推测, 需要实验性研究进一步证实 LncRNAs 与原发性高血压的关联, 这样才可能为原发性高血压的预防、诊断以及治疗开辟一条新思路。

### [参 考 文 献]

- [1] Choudhry H, Albukhari A, Morotti M, et al. Tumor



- hypoxia induces nuclear paraspeckle formation through HIF-2 $\alpha$  dependent transcriptional activation of NEAT1 leading to cancer cell survival. *Oncogene*, 2015, 34: 4546
- [2] Riva P, Ratti A, Venturin M. The long non-coding RNAs in neurodegenerative diseases: novel mechanisms of pathogenesis. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13: 1219-31
- [3] Pullen TJ, Rutter GA. Could lncRNAs contribute to  $\beta$ -cell identity and its loss in type 2 diabetes? *Biochem Soc Transact*, 2013, 41: 797-801
- [4] Kataoka M, Wang DZ. Non-coding RNAs including miRNAs and lncRNAs in cardiovascular biology and disease. *Cell*, 2014, 3: 883-98
- [5] Sun C, Xue L, Zhu Z, et al. Insights from lncRNAs profiling of MIN6  $\beta$  cells undergoing inflammation. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9275106
- [6] Huang X, Yuan T, Tschannen M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. *BMC Genomics*, 2013, 14: 319
- [7] Marques FZ, Booth SA, Charchar FJ. The emerging role of non-coding RNA in essential hypertension and blood pressure regulation. *J Human Hypert*, 2015, 29: 459-67
- [8] Deng L, Bradshaw AC, Baker AH. Role of noncoding RNA in vascular remodelling. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27: 439-48
- [9] Gao J, Xu W, Wang J, et al. The role and molecular mechanism of non-coding RNAs in pathological cardiac remodeling. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 608
- [10] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005, 365: 217-23
- [11] Zhang LN, Liu PP, Wang L, et al. Lower *ADD1* gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS One*, 2013, 8: e63455
- [12] Yang Y, Xi P, Xie Y, et al. Notoginsenoside R1 reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats through a long non-coding RNA AK094457. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 2700-9
- [13] Coffman K, Chase S, Taylor B, et al. The blood transfer conductance for nitric oxide: infinite vs. finite  $\theta$ NO. *Respirat Physiol Neurobiol*, 2017, 241: 45-52
- [14] Ye S, Shan XF, Han WQ, et al. Microparticles from patients undergoing percutaneous coronary intervention impair vasodilatation by uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Shock*, 2017, 48: 201-8
- [15] Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 2017, 109: 4-10
- [16] Koch CD, Gladwin MT, Freeman BA, et al. Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. *Free Radic Biol Med*, 2017, 105: 48-67
- [17] Ritchie RH, Drummond GR, Sobey CG, et al. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacol Res*, 2017, 116: 57-69
- [18] Robb GB, Carson AR, Tai SC, et al. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase by an overlapping antisense mRNA transcript. *J Biol Chem*, 2004, 279: 37982-96
- [19] Zhang X, Yang X, Lin Y, et al. Anti-hypertensive effect of *Lycium barbarum* L. with down-regulated expression of renal endothelial lncRNA sONE in a rat model of salt-sensitive hypertension. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 6981-7
- [20] Li J, White J, Guo L, et al. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr*, 2009, 139: 447-51
- [21] Kocyigit I, Taheri S, Sener EF, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene expression is associated with hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *CardioRenal Med*, 2014, 4: 269-79
- [22] Berkban T, Boonprom P, Bunbupha S, et al. Ellagic acid prevents L-NAME-induced hypertension via restoration of eNOS and p47phox expression in rats. *Nutrients*, 2015, 7: 5265-80
- [23] Yoshida T, Kumagai H, Suzuki A, et al. Relaxin ameliorates salt-sensitive hypertension and renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 2190-7
- [24] Tashiro Y, Yogo K, Serizawa K, et al. Nicorandil suppresses urinary protein excretion and activates eNOS in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19: 343-9
- [25] Yan G, You B, Chen SP, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1- $\alpha$  1. *Circ Res*, 2008, 103: 591-7
- [26] Fish JE, Matouk CC, Yeboah E, et al. Hypoxia-inducible expression of a natural *cis*-antisense transcript inhibits endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*, 2007, 282: 15652-66
- [27] Rui C, Li Y, Hao Y, et al. Protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on neonatal rat primary cultured hippocampal neurons injured by oxygen-glucose deprivation and reperfusion. *J Mol Histol*, 2012, 43: 535-42
- [28] Zhu Y, Zhao Q, Gao H, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides attenuates N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in rats through regulation of poly (ADP-ribose) polymerase and caspase expression. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 125-34
- [29] Chiu K, Zhou Y, Yeung SC, et al. Up-regulation of crystallins is involved in the neuroprotective effect of wolfberry on survival of retinal ganglion cells in rat ocular hypertension model. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 311-20
- [30] Holdt LM, Beutner F, Scholz M, et al. *ANRIL* expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 620-7
- [31] 金翎, 耿彬. 长链非编码 RNA 在心血管疾病发病中的研究进展. *生理科学进展*, 2016, 47: 187-93
- [32] Visel A, Zhu Y, May D, et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature*, 2010, 464: 409-12
- [33] Gopalakrishnan K, Kumarasamy S, Mell B, et al. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in

- rat models of cardiovascular and renal disease. *Hypertension*, 2015, 65: 200-10
- [34] Leung A, Trac C, Jin W, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 2013, 113: 266-78
- [35] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long non-coding RNAs with enhancer-like function in human. *Cell*, 2010, 143: 46-58
- [36] Tsai MC, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [37] Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, et al. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype. *J Biol Chem*, 2009, 284: 3728-38
- [38] Liu X, Cheng Y, Zhang S, et al. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res*, 2009, 104: 476-87
- [39] Xin G, Dai L, Min C, et al. miRNA-145 inhibits VSMC proliferation by targeting CD40. *Sci Rep*, 2016, 6: 35302
- [40] Wei X, Hou X, Li J, et al. miRNA-181a/b regulates phenotypes of vessel smooth muscle cells through serum response factor. *J Qinghai Med College*, 2017, 36: 127-35
- [41] Xiao Y, Du YY, Gao C, et al. Dynamic alteration of microRNA in high phosphorus induced calcification of vascular smooth muscle cell. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2016, 48: 756-65
- [42] Kang H, Davis-Dusenbery BN, Nguyen PH, et al. Bone morphogenetic protein 4 promotes vascular smooth muscle contractility by activating microRNA-21 (miR-21), which down-regulates expression of family of dedicator of cytokinesis (DOCK) proteins. *J Biol Chem*, 2012, 287: 3976-86
- [43] Sun Y, Byon CH, Yuan K, et al. Smooth muscle cell-specific runx2 deficiency inhibits vascular calcification. *Circ Res*, 2012, 111: 543-52
- [44] Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*, 2011, 215: 286-93
- [45] Harrap S. SY 03-2 Pathophysiological significance of non-coding RNA in hypertension. *J Hypert*, 2016, 34: e14
- [46] Arita T, Ichikawa D, Konishi H, et al. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res*, 2013, 33: 3185-93
- [47] Chen G, Wang Z, Wang D, et al. LncRNADisease: a database for long-non-coding RNA-associated diseases. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41: D983-6
- [48] Leung A, Stapleton K, Natarajan R. Functional long non-coding RNAs in vascular smooth muscle cells. *Curr Topics Microbiol Immunol*, 2016, 394: 127-41