

非编码 RNA 与血脂代谢的研究进展

林振浩(综述) 唐敏娜 胡嘉禄 颜彦[△](审校)

(复旦大学附属中山医院心内科 上海 200032)

【摘要】 冠心病的主要病理学基础是动脉粥样硬化,其发生发展是多因素、多步骤的,也是遗传和环境因素交互作用的结果。除年龄、性别、肥胖、吸烟、高血压、糖尿病等因素外,血脂代谢异常是促进动脉粥样硬化发生发展的重要因素。越来越多的证据表明非编码 RNA 参与调控过程,在血脂代谢和动脉粥样硬化的形成过程中发挥重要作用,特别是使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 从 RNA 水平调控血脂的 RNA 干扰 (RNA interfering, RNAi) 技术,不仅在动物实验上获得了明显的降脂效果,而且在临床试验上也取得了明显疗效。本文从非编码 RNA 的水平总结血脂代谢的影响因素及相关干预手段。

【关键词】 非编码 RNA; 血脂代谢; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R543.5 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.021

Research progress on non-coding RNA and blood lipid metabolism

LIN Zhen-hao, TANG Min-na, HU Jia-lu, YAN Yan[△]

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Atherosclerosis is the main pathological basis of coronary heart disease. It is a complicated progress involved many factors, and the result of the interaction between genetic and environmental factors. In addition to factors such as age, gender, obesity, smoking, hypertension and diabetes, abnormal lipid metabolism is a particularly important factor in promoting the development of atherosclerosis. Nowadays, there is increasing evidence that non-coding RNA is involved in the regulation process and plays an important role in the lipid metabolism and formation of atherosclerosis. Especially, the RNA interference (RNAi) using small interfering RNA (siRNA) has achieved significant lipid-lowering effects not only in animal experiments, but also in clinical trials. This article reviewed influencing factors of lipid metabolism and related interventions on non-coding RNA level.

【Key words】 non-coding RNA; lipid metabolism; atherosclerosis

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81700441).

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,起始于机体对血管内皮损伤的反应,随后发展至血管壁脂质沉积和持续性的炎症反应^[1]。基于动脉粥样硬化发生发展的“炎症”和“脂质沉积”学说而开发的抗炎和降脂药物目前已成为临床上治疗动脉粥样硬化的基石。然而,单纯的药物抗炎和降脂作用越来越有限,而且一些患者已经表现出耐药性。因此,

需要探究动脉粥样硬化发生发展更深层次的调控过程,从而为临床提供更加有效的预防动脉粥样硬化的方法。

2000 年人类基因组计划宣布完成,人类基因组约 30 亿碱基对中编码蛋白质的 DNA 片段所占比例不到 5%,非编码序列占主要成分。2003 年启动的 DNA 元件百科全书的项目 (encyclopedia of DNA

国家自然科学基金(81700441)

[△]Corresponding author E-mail: yan.yan@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-01-02 16:54:04 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.r.20191231.0814.008.html

elements, ENCODE)用了9年时间证明,人类基因组中约80%的DNA具有功能,非编码RNA参与的表观遗传调控过程或许才是导致功能差异的主要变量^[2]。表观遗传调控过程在血脂代谢和动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用^[3]。除了传统的DNA及组蛋白的甲基化和去甲基化,非编码RNA,即微小RNA(micro RNA, miRNA)、小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)等参与的复杂多变的调控过程对于血脂代谢和动脉粥样硬化的发生发展更为重要^[4-7]。这些发现为降低血脂和预防动脉粥样硬化提供了更加具体的靶点,并为临床开发新的治疗方式提供了理论基础。

miRNA与血脂代谢 miRNA是长度为18~24个核苷酸的单链RNA片段,物种之间具有高度的保守性,通过与靶基因mRNA的3'-UTR结合,阻断mRNA的转录或引起mRNA的降解,从而导致蛋白表达的降低^[8-10]。哺乳动物体内超过50%的编码蛋白的基因,其mRNA受miRNA的调控^[11]。miRNA与mRNA之间的特殊作用模式,使得单个miRNA可以调控多种蛋白的表达,而同一种蛋白的表达也可以受到不同种miRNA的调控,从而形成miRNA复杂的调控网络。miRNA导致蛋白表达下调的这种沉默效应,使得基于miRNA的治疗方法具有巨大的研究价值,研究者既可使用miRNA增强剂下调某种蛋白的表达,也可使用miRNA拮抗剂上调某种蛋白的表达^[12]。miRNA在低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的代谢过程中发挥至关重要的作用,大量体内外实验已经证实miRNA可以通过调节LDL受体(LDL receptor, LDLR)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, apoB)和前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的表达而控制血浆LDL-C水平^[13]。通过miRNA增强剂或拮抗剂对低密度脂蛋白代谢过程中的相关miRNA进行调节,是一种具有巨大潜力的治疗策略。

体外细胞实验研究表明,大量miRNA(如miR-27a、miR-27b、miR-130b、miR-148a、miR-185和miR-301b)均可通过靶向作用于LDLR mRNA的3'-UTR而调节LDLR的表达,其中miR-148a和miR-185已在体内实验中被证实可降低血浆LDL-C水

平^[14-15]。PCSK9通过与肝脏上的LDLR结合,促进LDLR降解,从而参与LDL-C代谢,影响血浆LDL-C水平,而编码PCSK9的基因序列发生变化可使血浆LDL-C呈低浓度水平,并降低冠心病的发病率^[16]。研究发现miR-224可直接靶向PCSK9 mRNA并显著下调其表达,多种miRNA(如miR-18a-5p、miR-148、miR-323-5P、miR-570、miR-584t、miR-663-b、miR-922、miR-3919、miR-3974、miR-4509、miR-4690-5p、miR-4732-5p、miR-4795-5P、miR-5586-3P和miR-6134等)均被预测可与PCSK9 mRNA的3'-UTR结合,进而下调PCSK9的表达^[17-18]。apoB存在于低密度脂蛋白的表面,细胞识别和摄取LDL-C主要通过识别apoB实现,高水平apoB常见于高脂血症,有研究证实miR-34a、miR-30c和miR-122参与apoB代谢,可降低血脂水平^[19-21]。在血脂代谢方面,大量miRNA可通过影响LDLR、PCSK9和apoB等蛋白的表达而影响血脂代谢,这为治疗高脂血症、防止动脉粥样硬化提供了潜在的治疗靶点。

siRNA与血脂代谢 除了miRNA通过作用于靶基因mRNA的3'-UTR而介导的RNA干扰(RNA interfering, RNAi)外,经过设计的外源siRNA介导的RNAi是一种更为成熟、应用更为广泛的技术。siRNA是一个长度为20~25个核苷酸的双链RNA,每条链各有1个磷酸化的5'末端和一个羟基化的3'末端,其中一条称为正义链,另一条称为反义链。利用一种称为Dicer的酶处理得到此结构,这种酶可以将较长的双链RNA或短发卡RNA(small hairpin RNA, shRNA)切成siRNA。由正义链和反义链组成的双链siRNA通过与RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合后激活RISC,随后siRNA的正义链被RISC的内切酶Argonaute 2(AGO2)切割掉,剩下的反义链将活化的RISC引导至靶基因的mRNA, siRNA的反义链与靶基因的mRNA互补结合,从而特异性介导基因沉默^[22]。正是因为siRNA有这种基因沉默作用,有时候siRNA也被称为沉默RNA(silencing RNA)。

得益于siRNA的特殊作用机制,通过将设计的外源siRNA转染至细胞或动物体内而获得某种基因功能缺失的方法已被广泛应用于细胞和动物实验中,而基于siRNA的疗法已被证明对心血管疾病

有巨大的治疗潜力^[23]。动物实验中,以翻译 apoB 的 mRNA 为靶点的 siRNA 可明显降低小鼠和灵长类动物血液中 LDL-C 水平^[5]。临床试验方面,ORION-1 研究^[24]使用了基于 siRNA 的 PCSK9 抑制剂 Inclisiran,共纳入 497 例患者,随机分配成单次注射治疗组($n=251$)和双次注射治疗组($n=241$),每组再随机分为 4 个亚组,单次注射治疗组分别给予安慰剂或注射 Inclisiran 200、300、500 mg,双次注射治疗组分别给予安慰剂或注射 Inclisiran 100、200、300 mg。从第一次注射给药到最后一次随访,共计 360 天,分别在第 14、30、360 天进行随访,在第 180 天进行一次主要评估,双次注射治疗组在第 90 天进行第二次给药。结果显示:单次注射 Inclisiran 300 mg,第 60、180、360 天分别观察到 LDL-C 下降 50.9%、38.6%、19.0%(P 均 <0.0001)。双次注射 Inclisiran 300 mg,第 150、180、360 天分别观察到 LDL-C 下降 55.5%、52.5%、31.4%(P 均 <0.0001)。在随访的 360 天内没有发现安全性问题,随机药物组总体不良事件发生率、瞬时转氨酶升高的发生率与安慰剂组类似,肌酸激酶、肌酸激酶同工酶升高发生率亦无差异。

虽然目前基于 siRNA 的 RNAi 技术还存在脱靶效应以及准确递送的问题^[25],但是动物研究和临床试验都进一步证实该方法降脂的有效性。随着研究的深入,对 siRNA 作用的认识不断加深,基于 siRNA 的 RNAi 技术可能会成为临床上有效预防动脉粥样硬化的一种方法。

lncRNA 与血脂代谢 lncRNA 是一种长度大于 200 个核苷酸且不编码蛋白的 RNA,第一个被报道发现的 lncRNA 是 H19,随后 *Cell* 于 1992 年同期发表了两篇文章报道 lncRNA Xist。随后的十几年里,miRNA 和 siRNA 一直是非编码 RNA 家族里被研究的主角,但 lncRNA 的研究却一直呈缓慢进展的状态,直至 2012 年 ENCODE 计划完成后,大量 lncRNA 才陆续被发现。miRNA 和 siRNA 最主要的作用机制是沉默靶基因,比较单一,而 lncRNA 的作用机制复杂多样,不仅参与调控基因的转录和翻译过程,还作为信号分子参与细胞内信号传导,作为分子诱饵阻断某些生物学过程,甚至作为分子支架协调细胞内的各种分子间的交互^[26]。正是由于 lncRNA 复杂多样的作用机制,其参与的生物学过程更广泛,lncRNA 很有可能会成为分子生物学里的支柱型分子之一^[27]。

最新研究发现,lncRNA 与心血管疾病的发生发展有密切联系:lncRNA MIAT 与心肌梗死相关,而 lncRNA LIPCAR 与心脏重塑和慢性心力衰竭相关^[28-30]。在心肌梗死患者中,lncRNA aHIF、lncRNA KCNQ1OT1、lncRNA MALAT1 表达增加,而 lncRNA ANRIL 表达下调^[31]。在血脂代谢及动脉粥样硬化的发生发展方面,lncRNA 也发挥重要作用:lncRNA lnc 肝脏特异性三酰甘油调节因子(liver-specific triglyceride regulator, LSTR)与三酰甘油的代谢密切相关,lncLSTR 敲除小鼠血液中三酰甘油水平明显下降,而载脂蛋白 C2(apolipoprotein C2, apoC2)的表达水平明显上升,apoC2 能够激活脂蛋白脂酶,进而提高血三酰甘油的清除率^[32];lncRNA 载脂蛋白 A1(apolipo-protein A1, apoA1)-反义转录物(antisense, AS)是 *apoA1* 基因的负转录调控因子,apoA1-AS 通过与 *apoA1* 基因结合抑制其表达,从而降低外周血 apoA1 水平^[33];lncRNA DYNLRB2-2 能够通过胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide 1 receptor)信号通路上调 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor 119, GPR119)及 ATP 结合盒转录子 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达,其中 GPR119 的激活能够抑制来源于 THP-1 巨噬细胞的泡沫细胞内的炎症,而 ABCA1 的激活则介导胆固醇的逆向转运,即将肝外组织细胞内的胆固醇通过血液循环运回到肝脏,在肝脏中进行代谢转化再排出体外的过程,DYNLRB2-2 通过上述一系列过程参与调控胆固醇代谢及动脉粥样硬化的形成过程^[34]。研究发现 lncRNA Lexis 能够通过阻断转录激活因子与羟甲基戊二酸单酰辅酶还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)基因的结合,抑制胆固醇的合成,而 HMGCR 正是他汀类药物的作用靶点。一项利用 *Lexis* 基因治疗家族性高胆固醇血症小鼠的研究发现,经过治疗的小鼠患动脉粥样硬化的比例明显降低^[35-36]。肝脏组织高表达的 lncRNA HULC、lnc-HC 和脂肪组织高表达的一类固醇受体 RNA 激活因子(steroid receptor RNA activator, SRA)、Blnc1、lnc-BATE1、NEAT-1 均与血脂代谢及动脉粥样硬化的发展有密切关系^[37]。

得益于高通量测序技术的迅速发展,lncRNA 的研究获得了突飞猛进的进步,随着越来越多的 lncRNA 被发现,其在血脂代谢方面作用机制的

认识不断深入,lncRNA有望成为预防动脉粥样硬化的新的作用靶点。

circRNA与血脂代谢 circRNA是形成共价闭环的单链RNA,结构稳定且在机体内含量丰富,近年来由于生化方法的快速进步和高通量测序技术的使用,越来越多的circRNA被发现和分离出来,目前已知的circRNA超过32 000个^[38]。circRNA与机体的许多生理和病理过程相关,在转录和转录后水平的调控上发挥重要作用:circRNA可与一些miRNA结合,抑制miRNA的功能,该作用被称为miRNA海绵(miRNA sponge);circRNA可控制mRNA的可变剪切以及亲本基因的表达^[39]。许多circRNA都来自于与心血管疾病相关的基因,在健康和患病的心脏中存在表达差异,提示其在疾病的发展过程中或许发挥一定的作用^[40-41]。心肌梗死相关circRNA(myocardial infarction-associated circRNA, MICRA)在心肌梗死患者的外周血样中下调, MICRA水平低的患者易出现左心功能不全,在经皮介入治疗后再灌注时发生左心功能不全的风险比较高,这提示外周血MICRA水平可作为心梗患者左室功能发展不全的预测因子^[42-43]。在缺氧心肌细胞和心梗小鼠模型中,circRNA CDR1as表达上调,体内CDR1as的过表达可促进心梗面积增加^[44]。在血脂代谢方面,同样有circRNA的参与,circANRIL与动脉粥样硬化发生发展密切相关,主要起到抗动脉粥样硬化的作用^[7]。研究者使用来自12例冠心病患者和12例对照个体的外周血样进行circRNA微阵列分析,发现hsa_circ_0082081和hsa_circ_0124644与冠心病中度相关,而hsa_circ_0113854和hsa_circRNA5974与冠心病弱相关。hsa_circ_0124644作为冠心病外周血样品的生物标志物时,灵敏度和特异度分别为86.1%和62.6%^[45]。冠心病相关的circRNA或许在与动脉粥样硬化形成相关的血脂代谢方面发挥一定的作用。

虽然目前已知的circRNA比较多,但是对心血管疾病(特别是与血脂代谢异常和动脉粥样硬化)发生发展相关的circRNA研究还不多,鉴于circRNA特殊的结构及作用机制,其可能会成为预防动脉粥样硬化的作用靶点。

结语 血脂代谢异常是促进动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一,人类基因组计划和ENCODE计划的完成使我们从非编码RNA的角度

对血脂代谢异常有了新的认识,无论是miRNA、siRNA参与的基因沉默效应,还是lncRNA、circRNA参与的多种复杂调控过程,都会对血脂代谢产生巨大影响,从而影响动脉粥样硬化的发生发展。得益于全新的生化方法和高通量测序的迅猛发展,未来对于非编码RNA与血脂代谢的关系一定会有全新的认识,从而为临床预防和治疗动脉粥样硬化、降低冠心病发病率提供更加安全可靠的方法。

参 考 文 献

- [1] ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126.
- [2] DIEHL AG, BOYLE AP. Deciphering ENCODE [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(4):238-249.
- [3] KHYZHA N, ALIZADA A, WILSON MD, et al. Epigenetics of atherosclerosis: emerging mechanisms and methods [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(4):332-347.
- [4] FEINBERG MW, MOORE KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):703-720.
- [5] TADIN-STRAPPS M, PETERSON LB, CUMISKEY AM, et al. SiRNA-induced liver apoB knockdown lowers serum LDL-cholesterol in a mouse model with human-like serum lipids [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(6):1084-1097.
- [6] JIAN L, JIAN D, CHEN Q, et al. Long noncoding RNAs in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(4):376-384.
- [7] HOLDT LM, STAHRINGER A, SASS K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12429.
- [8] AMBROS V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006):350-355.
- [9] BARTEL DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [10] GUO H, INGOLIA NT, WEISSMAN JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466(7308):835-840.
- [11] FRIEDMAN RC, FARH KK, BURGE CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [12] ROOIJ EVAN, PURCELL AL, LEVIN AA. Developing microRNA therapeutics [J]. *Circ Res*, 2012, 110(3):496-507.
- [13] GOEDEKE L, WAGSCHAL A, FERNANDEZ-HERNANDO C, et al. MiRNA regulation of LDL-

- cholesterol metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12 Pt B):2047-2052.
- [14] GOEDEKE L, ROTLLAN N, CANFRAN-DUQUE A, *et al.* MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1280-1289.
- [15] JIANG H, ZHANG J, Du Y, *et al.* MicroRNA-185 modulates low density lipoprotein receptor expression as a key posttranscriptional regulator [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):523-532.
- [16] COHEN JC, BOERWINKLE E, MOSLEY TJ, *et al.* Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12):1264-1272.
- [17] ZAMBRANO T, HIRATA MH, CERDA A, *et al.* Impact of 3'UTR genetic variants in PCSK9 and LDLR genes on plasma lipid traits and response to atorvastatin in Brazilian subjects: a pilot study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):5978-5988.
- [18] ALVAREZ ML, KHOSROHEIDARI M, EDDY E, *et al.* MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2):595-604.
- [19] XU Y, ZALZALA M, XU J, *et al.* A metabolic stress-inducible miR-34a-HNF4alpha pathway regulates lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7466.
- [20] SOH J, IQBAL J, QUEIROZ J, *et al.* MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7):892-900.
- [21] ESAU C, DAVIS S, MURRAY SF, *et al.* MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(2):87-98.
- [22] PETERSEN CP, BORDELEAU ME, PELLETIER J, *et al.* Short RNAs repress translation after initiation in mammalian cells [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(4):533-542.
- [23] FITZGERALD K, WHITE S, BORODOVSKY A, *et al.* A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9 [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):41-51.
- [24] RAY KK, LANDMESSER U, LEITER LA, *et al.* Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15):1430-1440.
- [25] RAMACHANDRAN PV, IGNACIMUTHU S. RNA interference--a silent but an efficient therapeutic tool [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013, 169(6):1774-1789.
- [26] WANG KC, CHANG HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6):904-914.
- [27] KORNFIELD JW, BRUNING JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs [J]. *Front Genet*, 2014, 5:57.
- [28] UCHIDA S, DIMMELER S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases [J]. *Circ Res*, 2015, 116(4):737-750.
- [29] ISHII N, OZAKI K, SATO H, *et al.* Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(12):1087-1099.
- [30] KUMARSWAMY R, BAUTERS C, VOLKMANN I, *et al.* Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10):1569-1575.
- [31] VAUSORT M, WAGNER DR, DEVAUX Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2014, 115(7):668-677.
- [32] LI P, RUAN X, YANG L, *et al.* A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(3):455-467.
- [33] HALLEY P, KADAKKUZHA BM, FAGHIHI MA, *et al.* Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(1):222-230.
- [34] HU YW, YANG JY, MA X, *et al.* A lncRNA-DYNLRB2-2/GPR119/GLP-1R/ABCA1-dependent signal transduction pathway is essential for the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(4):681-697.
- [35] SALLAM T, JONES MC, GILLILAND T, *et al.* Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis [J]. *Nature*, 2016, 534(7605):124-128.
- [36] TONTONZO P, WU X, JONES M, *et al.* Long noncoding RNA facilitated gene therapy reduces atherosclerosis in a murine model of familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2017, 136(8):776-778.
- [37] ZHANG Z, SALISBURY D, SALLAM T. Long non-coding RNAs in atherosclerosis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2380-2390.
- [38] HANSEN TB, VENO MT, DAMGAARD CK, *et al.* Comparison of circular RNA prediction tools [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6):e58.
- [39] ABDELMOHSEN K, PANDA AC, MUNK R, *et al.* Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1 [J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3):361-369.
- [40] JAKOBI T, CZAJA-HASSE LF, REINHARDT R, *et al.* Profiling and validation of the circular RNA repertoire in

- adult murine hearts [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(4): 216-223.
- [41] ZOU M, HUANG C, LI X, *et al.* Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circRNA_101238 in human thoracic aortic dissection [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 81825-81837.
- [42] SALGADO-SOMOZA A, ZHANG L, VAUSORT M, *et al.* The circular RNA MICRA for risk stratification after myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2017, 17: 33-36.
- [43] VAUSORT M, SALGADO-SOMOZA A, ZHANG L, *et al.* Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(11): 1247-1248.
- [44] GENG HH, LI R, SU YM, *et al.* The circular RNA CDR1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e151753.
- [45] ZHAO Z, LI X, GAO C, *et al.* Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39918.

(收稿日期: 2019-01-30; 编辑: 段佳)

(上接第 105 页)

- [18] WALKER SN, SECHRIST KR, PENDER NJ. Health promotion mode—instruments to measure health promoting lifestyle: health promoting lifestyle profile [HPLP II] [EB/OL]. [2019-06-25]. <http://hdl.handle.net/2027.42/85349>.
- [19] LO M, WONG CN. Validation of the psychometric properties of the health-promoting lifestyle profile in a sample of Taiwanese women [J]. *Qual Life Res*, 2011, 20(4): 523-528.
- [20] 陈立夏, 付伟. 养老护理员健康促进生活方式及其影响因素分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2017(24): 3145-3149.
- [21] 涂忆桥, 李俊林, 黄远霞, 等. 武汉市居民健康素养综合评价及影响因素分析 [J]. *中国公共卫生*, 2013(07): 996-998.
- [22] HO TG, HOSSEINZADEH H, RAHMAN B, *et al.* Health literacy and health-promoting behaviours among Australian-Singaporean communities living in Sydney metropolitan area [J]. *Proc Singapore Healthc*, 2017, 27(2): 125-131.
- [23] MILLER LMS, CASSADY DL. Making healthy food choices using nutrition facts panels. The roles of knowledge, motivation, dietary modifications goals, and age [J]. *Appetite*, 2012, 59(1): 129-139.
- [24] LIM S, BEAUCHAMP A, DODSON S, *et al.* Health literacy and fruit and vegetable intake in rural Australia [J]. *Public Health Nutr*, 2017, 20(15): 2680-2684.

(收稿日期: 2019-04-17; 编辑: 张秀峰)

(上接第 110 页)

- [22] WATANABE Y, ANAN K, SAIMURA M, *et al.* Upstaging to invasive ductal carcinoma after mastectomy for ductal carcinoma *in situ*: predictive factors and role of sentinel lymph node biopsy [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(6): 663-670.
- [23] 王富文, 金玉春, 傅少梅. 空芯针穿刺活检诊断为乳腺导管原位癌病理低估的影响因素 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(3): 397-401.
- [24] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2018 [EB/OL]. [2018-12-30]. http://www.Nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [25] KIM J, HAN W, LEE JW, *et al.* Factors associated with upstaging from ductal carcinoma *in situ* following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision [J]. *Breast*, 2012, 21(5): 641-645.

(收稿日期: 2019-03-24; 编辑: 王蔚)