

动脉粥样硬化中 DNA 甲基化与微小 RNA 的相互作用

钱星, 林超, 徐斌, 包东桥 综述, 王梦, 卞慧敏 审校

(南京中医药大学科技部国家规范化中药药理实验室 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏省南京市 210023)

[关键词] 动脉粥样硬化; DNA 甲基化; 微小 RNA

[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管病的重要发病机制,能侵袭全身血管,其发病机制至今尚未完全阐明。DNA 甲基化和微小 RNA 都属于表观遗传的重要内容,两者在动脉粥样硬化中都有重要作用。目前在动脉粥样硬化中已发现多种微小 RNA 出现异常表达,可能受甲基化的调节。DNA 甲基化可以通过对微小 RNA 启动子区 CpG 岛的甲基化修饰,直接调控微小 RNA 的表达;或通过改变转录因子甲基化状态,间接调节与其相关的微小 RNA 表达。微小 RNA 也可以通过调节甲基转移酶的表达进而调节 DNA 甲基化。两者相互调节机制构成了基因表达的复杂网络,为动脉粥样硬化发病的分子机制研究提供了新思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Interaction Between DNA Methylation and Micro RNA in Atherosclerosis

QIAN Xing, LIN Chao, XU Bin, BAO Dong-Qiao, WANG Meng, and BIAN Hui-Min

(National Standard Laboratory of Pharmacology for Chinese Materia Medica & Jiangsu Key Laboratory for Efficacy and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; DNA Methylation; Micro RNA

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is an important pathogenesis of cardio-cerebrovascular disease, and can affect the whole body blood vessels. Its pathogenesis is not yet fully elucidated. DNA methylation and micro RNA (miRNA) are important parts of the epigenetic, and everyone plays an important role in the As. At present the abnormal expression of a variety of miRNA has been found, which may be adjusted by methylation in the As. DNA methylation can directly regulate the expression of miRNA by changing the methylation modification of miRNA's promoter CpG island. Also, DNA methylation can indirectly adjust with related miRNA's expression by altering the methylation status of transcription factors. MicroRNA can also adjust the expression of DNA methyltransferase (DNMT) and regulate DNA methylation. Regulating mechanism between the two constitutes the complex network of gene expression, which provides a new way of thinking for the molecular mechanism of pathogenesis of As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种炎性细胞因子、增殖因子相互作用下的慢性炎症性疾病,始于血管内皮损伤,低密度脂蛋白沉积于内皮细胞间隙,巨噬细胞大量摄取氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)后形成巨噬源性泡沫细胞,与 T 细胞、平滑肌细胞形成脂肪条,动脉中膜的血管平滑肌细胞迁入内膜,吞噬脂质形成肌源性泡沫细胞,增生迁移形成纤维帽,两种泡沫细胞坏死,形成粥样斑块^[1,2]。目前研究显示,表观遗传学机制在 As

进程中发挥了重要的作用,DNA 甲基化和微小 RNA (micro RNA; miRNA, miR) 是重要的表观遗传学调控机制,功能上二者之间也能相互调控。As 中出现 DNA 异常甲基化和 miRNA 的异常表达,这为阐明 As 发病的分子机制开辟了新途径。

1 DNA 甲基化与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化形成过程中,由于一些生长因子

[收稿日期] 2014-07-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173190);江苏省中医药管理局项目(LZ11191);江苏省高等学校优势学科建设工程资助项目(yxsk-2010);南京中医药大学中药学一级学科开放课题(2011zyx4-004)

[作者简介] 钱星,硕士研究生,研究方向为心血管药理,E-mail 为 qianxing1211@126.com。林超,硕士研究生,研究方向为心血管药理。通讯作者卞慧敏,研究员,博士研究生导师,研究方向为心血管药理,E-mail 为 hmbian@sina.com。

过表达,导致了平滑肌细胞从收缩型转化为分泌型,从中膜迁移进入内膜,参与动脉斑块的生成^[3]。Hiltunen 等^[4]发现,发生动脉粥样硬化的人和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除鼠,动脉斑块部位以及增殖的血管平滑肌细胞中,基因组出现低甲基化。但基因组低甲基化是否会导致平滑肌细胞增殖仍有待确认。

DNA 甲基化是一种酶介导的化学修饰,是指在 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的催化下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将胞嘧啶转变为 5-甲基胞嘧啶的一种反应^[5]。特异性基因异常甲基化修饰已被证明与动脉粥样硬化有关。

1.1 动脉粥样硬化中发生高甲基化的基因

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 是核受体 (nuclear receptor, NR) 蛋白超家族中的重要成员,包括 ER α 、ER β 两种亚型^[6]。Ying 等^[7]发现收缩表型的平滑肌细胞中 ER 启动子是非甲基化的,在合成表型的平滑肌细胞中则是高甲基化的,表明 ER 甲基化修饰与平滑肌细胞表型转换有关。还有研究发现,冠心病患者中 ER α 启动子区域高度甲基化,高同型半胱氨酸可以促进甲基化及冠状动脉硬化的发生^[8]。在动脉粥样硬化患者中,随着平滑肌细胞类型转换,ER α 基因甲基化水平逐渐升高,故认为 ER α 基因高甲基化与动脉粥样硬化密切相关。Lindner 等^[9]发现受损的血管平滑肌细胞中 ER β 的 mRNA 表达较正常组织增强。Kim 等^[10]研究发现,动脉粥样硬化中 ER β 整体基因组 DNA 高甲基化,斑块形成部位的 ER β 基因启动子甲基化水平高于正常部位。因此,ER 基因高甲基化可能是动脉粥样硬化的发病原因之一。

P53 为抑癌基因,在颈静脉移植的动脉硬化鼠模型中发现,P53 基因高度甲基化会导致血管平滑肌细胞增殖,加速动脉粥样硬化^[11]。此外,在动脉粥样硬化斑块中还发现单羧酸转运体 (monocarboxylate transporter, MCT)^[12]、组织因子途径抑制物 2 (tissue factor pathway inhibitor-2, TFPI-2)^[13]、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2)^[14]、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)^[15]、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAP4K4)、锌指 E 盒结合蛋白 1 (zinc-finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)^[16] 超甲基化 (表 1)。

1.2 动脉粥样硬化中发生低甲基化的基因

果蝇属蛋白因子 (Drosophila headcase, HECA) 与冠状动脉心脏疾病相关,在粥样斑块中表达升

高。Yamada 等^[16]发现在动脉斑块中 HECA 发生显著低甲基化,HECA 在 HEK293 细胞中过表达,促进细胞增殖,动脉内膜增厚,从而导致动脉粥样硬化。

早期 B 细胞因子 1 (early B-cell factor 1, EBF1) 是早期 B 淋巴细胞增殖的决定因素,它具有造血和免疫作用。基因敲除小鼠实验也证明 EBF1 对脂类代谢以及与表型相关的心血管疾病有影响^[17]。目前发现在内脏脂肪和发生动脉粥样硬化的主动脉壁中有表达。EBF1 还与血浆中低密度脂蛋白胆固醇浓度以及冠状动脉粥样硬化有关。研究证实在动脉粥样斑块中 EBF1 发生低甲基化,在 HEK293 细胞中 EBF1 过表达导致了细胞增殖。

此外,在动脉粥样斑块中发现核苷酸结合低聚区内含子 2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, NOD2) 发生显著低甲基化^[18],花生四烯酸盐 15-脂氧合酶 (arachidonic acid salt 15-lipoxygenase, ALOX15) 基因启动子区域出现低甲基化^[4] (表 1)。

2 微小 RNA 与动脉粥样硬化

微小 RNA 是内生的、长度约为 20 ~ 24 个核苷酸的小 RNA,其在细胞内具有重要的调节作用。它可以通过与特定 mRNA 的 3' 非编码区相结合,抑制 mRNA 编码蛋白质的翻译过程来调控基因表达。

动脉粥样硬化是多种病因所致的慢性炎症疾病。巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后引发炎症反应是动脉粥样硬化病变的基础。ox-LDL 刺激的巨噬细胞中,miR-155、miR-146 和 miR-125 等表达上调。miR-146a 与炎症反应密切相关。miR-125a 可抑制脂质的摄取,从而抑制白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的分泌^[19]。

微小 RNA 对血管内皮细胞有调节作用。研究表明 miR-15b、miR-16、miR-20 都可以靶向调节血管内皮细胞生长因子,这些 RNA 受到抑制后,血管内皮生长因子表达增加^[20]。miRNA 对血管平滑肌细胞表型转换、分化、迁移、增殖也有调节作用,Cordes 等^[21]发现,血管受损时 miR-145 和 miR-143 能加速血管平滑肌细胞收缩而抑制其增殖,从而使增殖与凋亡趋于平衡,阻止了血管的病变。miR-143 能降低胞内血小板源性生长因子受体 α 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 C 水平,miR-145 能降低肌动交联蛋白水平,抑制伪足小体形成,阻止血管平滑肌迁移^[22]。体外研究表明 miR-21 抑制剂能加速血管平滑肌细胞的凋亡,可以提高斑块稳定性^[23]。详情见表 2^[24-28]。

表 1. 动脉粥样硬化中 DNA 异常甲基化

Table 1. Aberrant methylation of DNA in atherosclerosis

基因	DNA 甲基化	生物学过程
ER α	冠状动脉粥样硬化斑块中 ER α 高甲基化	控制细胞增殖
ER β	冠状动脉粥样硬化斑块中 ER β 高甲基化	血管功能
P53	动脉硬化鼠中 P53 高甲基化	控制细胞周期
MCT	体外培养平滑肌细胞、冠状动脉,不同程度的粥样硬化斑块中 MCT 高甲基化	细胞内 pH 调节,乳酸转运
TFPI-2	颈动脉粥样硬化斑块中的 TFPI-2 基因高甲基化	抗凝,控制细胞增殖
FGF-2	体外培养的血管内皮细胞在同型半胱氨酸诱导下,FGF-2 的启动子区呈高甲基化	调控细胞分裂,抑制凋亡
eNOS	动脉硬化斑块中 eNOS 高甲基化	调节血流速度和血管张力
MAP4K4	动脉斑块中 MAP4K4 高甲基化	通过 MAP3K7-MAP2K4-MAP2K7 激酶级联介导 TNF 触发的信号通路
ZEB1	动脉斑块中 ZEB1 高甲基化	调节炎症因子
HECA	动脉斑块中 HECA 低甲基化	控制细胞增殖
EBF1	动脉斑块中 EBF1 低甲基化	控制细胞增殖
NOD2	动脉斑块中 NOD2 低甲基化	调节炎症因子
ALOX15	粥样斑块中 ALOX15 低甲基化	脂质氧化

eNOS:内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase);TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)。

表 2. 动脉粥样硬化中表达异常的微小 RNA

Table 2. Abnormal expression of micro RNA in atherosclerosis

miRNA	靶基因	生理、病理作用
miR-1	GJA1(Cx43) KCNJ2	调节丝裂原活化蛋白激酶抑制物 SPRY2 蛋白的表达,调控心肌细胞增殖
miR-21	SOD2 Sprouty-2	促进活性氧的生成,抑制 NO 生成、EPC 移行和血管新生
miR-125	-	抑制脂质的摄取,抑制 IL-2、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的分泌
miR-126	VCAM-1	促进白细胞向内皮细胞的黏附
miR-133	NFAT CDC42 Caspase-9	促进细胞凋亡
miR-143	Elk1 ACE	参与血管平滑肌细胞分化与增殖表型的调节
miR-145	KLF4/5 CAMK II δ	选择性表达于动脉壁血管平滑肌细胞,显著抑制平滑肌细胞增殖,维持血管平滑肌细胞表型
miR-146	-	抑制与氧化应激有关的酶(辅酶 II 氧化酶 4)的表达
miR-155	c-Fms	抑制单核细胞分化成巨噬细胞,减少巨噬细胞对纤维帽降解,稳定斑块

Cx43:连接蛋白 43(connexin 43);KCNJ2:钾离子通道单元 Kir2.1(K⁺ channel subunit Kir2.1);SOD2:超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2);Sprouty-2:肿瘤抑制基因 2;VCAM-1:血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1);NFAT:活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell);CDC42:细胞分裂周期蛋白 42(cell division cycle 42);Caspase-9:半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 9;Elk1:转入细胞核内激活转录因子 1(etslike protein 1);ACE:血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme);KLF:Kruppel 样转录因子(Kruppel-like factor);CAMKII δ :钙调素依赖的蛋白激酶 II δ (calcium calmodulin-dependent protein kinases II δ);c-Fms:巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulating factor receptor)。

3 动脉粥样硬化中 DNA 甲基化和微小 RNA 的相互调控

DNA 甲基化是染色体上重要的后天性修饰,在

基因转录中扮演着重要角色。当人类 DNA 序列中胞嘧啶和鸟嘌呤含量超过 50%,高 CG 区域会发生超甲基化导致转录沉默。越来越多的证据显示,在心血管疾病,包括动脉粥样硬化的发病机制中,DNA

超甲基化与相关转录活动有关。目前已有研究表明心血管系统中 ER α 可以预防动脉粥样硬化,增加 ER α 基因表达可以降低平滑肌细胞的增殖。ER α 基因启动子区域发生甲基化会降低 ER α 转录,引起相关心血管疾病^[29]。

DNA 甲基化和 miRNA 在 As 进程中发挥了重要的作用,功能上二者之间也能相互调控。DNA 甲基化作用可能通过两种途径调节 miRNA 表达:(1) 通过对 miRNA 启动子区 CpG 岛的甲基化修饰,直接调控 miRNA 的表达。核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 会改变 miR-146a/b 基因的甲基化水平,影响 miR-146 的表达,从而负性反馈调节 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 介导的炎症反应,抑制动脉粥样硬化^[30]。有研究证实血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGFC) 是 miR-27b 的靶基因,miR-27b 的 CpG 岛超甲基化会降低 miR-27b 的表达,使 VEGFC 升高,促进血管生成^[31]。miR-203 作用靶点为血管内皮生长因子 α 的 3' 非编码区,miR-203 启动子甲基化使其自身表达降低,从而上调血管内皮生长因子 α 表达,导致裸鼠肿瘤生长,血管生成增加^[32]。(2) 此外,还可通过改变某些转录因子甲基化状态,间接调节与其相关的 miRNA 表达^[33]。ox-LDL 可以通过 LOX-1/Ca²⁺/ROS/ERK/c-Fos 信号通路激活在 7 号染色体上的 miR-29b-1/29a,深入研究表明 c-Fos 可以下调组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylase, HDAC) 表达,降低组蛋白的去乙酰化水平,升高 miR-29b 基因的表达^[34]。

miRNA 是一种短且高度保守的非编码 RNA,是一种新的基因表达的调节器。miRNA 通过绑定目标 RNA 的 3' 非编码区,来调节转录后的基因沉默,导致直接目标 mRNA 降解或翻译抑制。然而,miRNA 靶位点也可以发生在编码区域和 5' 非编码区。越来越

多的证据强调 miRNA 在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用,其中包括对内皮完整性、巨噬细胞炎症反应、血管平滑肌细胞增殖、胆固醇合成和脂质代谢的影响。miRNA 也可以调控 DNA 甲基化。DNA 甲基化转移酶催化 S-腺苷甲基硫酸胺的甲基基团转移至胞嘧啶上,在甲基化过程中发挥关键作用。miRNA 可以通过调节 DNMT 和组蛋白脱乙酰基酶的活性,进而调控 DNA 甲基化和组蛋白修饰,导致染色质重塑,影响相关基因表达,从而导致动脉粥样硬化(图 1)。Wang 等^[29]发现在早期动脉粥样硬化中 miR-152 出现降低,miR-152 对 DNA 甲基转移酶有抑制作用,减少 miR-152,会导致 ER α 基因超甲基化,ER α 水平降低。Chen^[35]等证实 ox-LDL 可以通过上调 miRNA-29b,进一步下调 DNMT3b,从而使得基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)2/9 表达升高,促进血管平滑肌细胞迁移。Qin 等^[36]发现在暴露于 ox-LDL 的人脐静脉内皮细胞中,有 15 种 miRNA 表达出现异常,其中 miR-365 表达上调,进一步分析表明 miR-365 靶基因为抗凋亡蛋白 B 细胞 CLL/淋巴瘤 2 (anti-apoptotic protein B-cell CLL/lymphoma 2, Bcl-2),发现 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白水平下调,猜测可能是由于 miR-365 影响了 Bcl-2 基因的甲基化水平,从而引起 Bcl-2 表达下降。ox-LDL 可以上调 miR-155^[37],而髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88) 是 miR-155 的直接靶基因,但是 miR-155 是否影响 MyD88 甲基化水平还不明确。人单核白血病细胞 (human monocytes leukemia cell, THP-1) 暴露于 ox-LDL 后,miR-125a-5p 升高,抑制凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin sample oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1) 表达,从而改变凋亡相关基因的甲基化水平,其中包括 LOX-1、膜联蛋白 A5 (annexin A5, AnxA5)、人 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, BAX)、重组 Caspase-3^[19,38]。

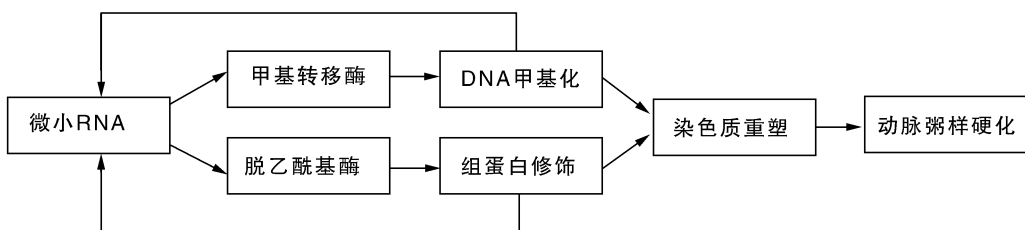


图 1. 微小 RNA 与表观遗传之间的相互调控

Figure 1. The regulation between micro RNA and epigenetic

4 小 结

DNA 甲基化和 miRNA 在动脉粥样硬化中都有重要作用,两者相互调节机制构成了基因表达的复杂网络,为 As 发病的分子机制研究提供了新思路。目前在动脉粥样斑块中已发现多种 miRNA 出现异常表达,部分基因也出现异常甲基化。DNA 甲基化可以通过对 miRNA 启动子区的甲基化修饰,直接调控 miRNA 的表达;也可以改变某些转录因子甲基化状态,间接调节与其相关的 miRNA 表达。miRNA 的异常表达也会影响基因的表达,现在已有研究证实,在动脉粥样硬化发展过程中 miRNA-152 和 miRNA-29b 对甲基转移酶有调节作用,进一步影响相关基因的表达。

动脉粥样硬化是一个多阶段的演变过程,目前还不了解 miRNA 与 DNA 甲基化的调控到底发生在哪些阶段,以及两者之间互相调控的具体机制还不清楚。研究 DNA 甲基化与 miRNA 将能更深入的阐明动脉粥样硬化发生的分子机制,为 As 的防治提供新的靶点。

[参考文献]

[1] 宋翠珠, 郭 韧, 张毕奎. MicroRNA 对动脉粥样硬化发生的调控及其临床应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(1): 13-18.

[2] 钟小娟, 陈天伟, 陈元红, 等. ox-LDL 对血管内皮细胞促聚集和促黏附相关分子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 330-334.

[3] Duthie SJ. Epigenetic modifications and human pathologies: cancer and CVD[J]. Proc Nutr Soc, 2011, 70(1): 47-56.

[4] Hiltunen MO, turunen MP, Hakkinen TP, et al. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions[J]. Vasc Med, 2002, 7(1): 5-11.

[5] 李庆斌, 张 伟, 江 涛, 等. DNA 甲基化和 miRNA 在胶质瘤中的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14(3): 142-144.

[6] 孟 萌, 夏雅娟, 李建云. 雌激素受体与癌症的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2008, 40(7): 835-837.

[7] Ying AK, Hassanain HH, Roos CM, et al. Methylation of the estrogen receptor-alpha gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(1): 172-179.

[8] Huang YS, Zhi YF, Wang SR. Hypermethylation of estrogen receptor-alpha gene in atheromatosis patients and its correlation with homocysteine[J]. Pathophysiology, 2009, 16(4): 259-265.

[9] Lindner V, Kim SK, Karas RH, et al. Increased expression of estrogen receptor β mRNA in male blood vessels after vascular injury[J]. Circ Res, 1998, 83(2): 224-229.

[10] Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and invitro vascular senescence[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(1): 72-80.

[11] Mayr U, Mayr M, Li C, et al. Loss of p53 accelerates neointimal lesions of vein bypass grafts in mice[J]. Circ Res, 2002, 90(2): 197-204.

[12] Zhu S, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis [J]. Circulation, 2005, 112(9): 1353-361.

[13] Zawadzki C, Chatelain N, Delestre M, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 gene methylation is associated with low expression in carotid atherosclerotic plaques[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(2): e4-e14.

[14] Chang PY, Lu SC, Lee CM, et al. Homocysteine inhibits arterial endothelial cell growth through transcriptional downregulation of fibroblast growth factor-2 involving G protein and DNA methylation[J]. Circ Res, 2008, 102(8): 933-941.

[15] Breton CV, Park C, Siegmund K, et al. NOS1 methylation and carotid artery intima media thickness in children [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(2): 116-122.

[16] Yamada Y, Nishidai T, Horibe H, et al. Identification of hypo- and hypermethylated genes related to atherosclerosis by a genome-wide analysis of DNA methylation[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(5): 1355-363.

[17] Fretz JA, Nelson T, Xi Y, et al. Altered metabolism and lipodystrophy in the early B-cell factor 1-deficient mouse [J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1611-621.

[18] Opitz B, Frster S, Hocke AC, et al. Nod1-mediated endothelial cell activation by Chlamydia pneumoniae [J]. Circ Res, 2005, 96(3): 319-326.

[19] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in ox-LDL-stimulated monocyte/macrophages [J]. Cardiovasc Res, 2009, 83(1): 131-139.

[20] Hua Z, Lv Q, Ye W, et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia [J]. PLoS One, 2006, 1(1): e116.

[21] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. MiR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. Nature, 2009, 460(7256): 705-710.

[22] Quintavalle M, Elia L, Condorelli G, et al. MicroRNA control of podosome formation in vascular smooth muscle

- cells in vivo and in vitro [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189 (1): 13-22.
- [23] Lin Y, Cheng Y, Zhang S, et al. Involvement of microRNAs in hydrogen peroxide-mediated gene regulation and cellular injury response in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 7 903-913.
- [24] 孙吉, 陈小平. MicroRNA 与心血管疾病的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(3): 192-198.
- [25] Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic expression of miR-126, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells[J]. *J Mol Med*, 2008, 86(3): 313-322.
- [26] Zheng L, Xu C, Chen W. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts[J], *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4): 483-488.
- [27] Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(2): 241-246.
- [28] Ji R, Chen Y, Yue J. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA in vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1 579-588.
- [29] Wang YS, Chou WW, Chen KC, et al. MicroRNA-152 mediates DNMT1-regulated DNA methylation in the estrogen receptor α gene [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30 635.
- [30] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappa B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12 481-486.
- [31] Ye J, Wu X, Wu D, et al. MiRNA-27b targets vascular endothelial growth factor C inhibit tumor progression and angiogenesis in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e60 687.
- [32] Zhu X, Er K, Mao C, et al. MiR-203 suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting VEGFA in cervical cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 64-73.
- [33] Weber B, Stresmann C, Brueckner B, et al. Methylation of human microRNA genes in normal and neoplastic cell [J]. *Cell Cycle*, 2009, 6(9): 1 001-005.
- [34] Chen KC, Liao YC, Hsieh IC, et al. ox-LDL causes both epigenetic modification and signaling regulation on the microRNA-29b gene: Novel mechanisms for cardiovascular diseases [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52 (3): 587-589.
- [35] Chen KC, Wang YS, Hu CY, et al. ox-LDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases[J]. *Faseb J*, 2011, 25(5): 1 718-728.
- [36] Qin B, Xiao B, Liang D, et al. MicroRNAs expression in ox-LDL treated HUVECs: MiR-365 modulates apoptosis and Bcl-2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(1): 127-133.
- [37] Tang B, Xiao B, Liu Z, et al. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of Helicobacter pylori-induced inflammation [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(8): 1 481-486.
- [38] Mitra S, Khaidakov M, Lu J. Prior exposure to oxidized low density lipoprotein limits apoptosis in subsequent generations of endothelial cells by altering promoter methylation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (2): H506-H513.

(此文编辑 曾学清)