

心肌素抑制血管平滑肌细胞表型转换改善动脉粥样硬化

孔雪云^{1,3}, 张亚云^{1,3} 综述, 李育², 卞慧敏^{1,3} 审校

(1.南京中医药大学药学院, 2.南京中医药大学基础医学院, 3.江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏省南京市 210046)

[关键词] 心肌素; 血管平滑肌细胞; 表型转换; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种涉及多种细胞并由多种因素诱导的慢性疾病,血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖、迁移对As的发生和发展有着不可忽视的影响,包括促进斑块的生成及诱发斑块的不稳定等。VSMC由收缩表型向合成表型转换是其增殖和迁移的基础,维持VSMC的收缩表型,抑制其合成表型的形成有助于抑制其异常增殖和As斑块的形成。心肌素作为VSMC收缩标志基因的关键转录因子,能与血清反应因子结合来激活VSMC收缩标志基因的表达。多种功能因子,如雌激素受体 α 、组蛋白修饰、DNA甲基化和microRNA等,都可以与心肌素联合作用调节血管的功能并抑制VSMC的表型转换;多种作用途径,例如转化生长因子 β 1、血小板衍生生长因子BB等信号通路,可增加心肌素表达,抑制VSMC的增殖和迁移。因此,心肌素在As发展过程中有着至关重要的保护作用。调控心肌素影响VSMC的表型转换可能成为未来治疗As乃至心血管疾病的新策略。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Myocardin inhibits the phenotype switch of vascular smooth muscle cell to improve atherosclerosis

KONG Xue-Yun^{1,3}, ZHANG Ya-Yun^{1,3}, LI Yu², BIAN Hui-Min^{1,3}

(1.College of Pharmacy, 2.Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, 3.Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Material Medica, Nanjing, Jiangsu 210046, China)

[KEY WORDS] Myocardin; Vascular smooth muscle cell; Phenotype switch; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic disease involving several kinds of cells and induced by a variety of factors. The proliferation and migration of vascular smooth muscle cell (VSMC) have an important influence on the occurrence and development of As, including the promotion of the plaque formation and the instability of the plaque. Conversion of VSMC from contractile phenotype to synthetic phenotype is the basis of VSMC proliferation and migration. The maintenance of VSMC contractile phenotype is helpful to inhibit its abnormal proliferation and the plaque formation. Myocardin, as the key transcription factors of VSMC contraction marker genes, binds to serum response factor to facilitate expression of VSMC contraction marker genes. Many kinds of functional factors such as estrogen receptor α , histone modification, DNA methylation and microRNA, can be combined with myocardin, regulating vascular function and inhibiting the phenotype switch of VSMC; various channels, such as transforming growth factor- β 1 and platelet derived growth factor-BB signaling pathway, can increase expression of myocardin to inhibit the proliferation and migration of VSMC. So myocardin plays an important role in the development of As. Regulating myocardin to affect the phenotype switch of VSMC may become a new therapeutic strategy for As and other cardiovascular diseases in the future.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病中常见且严重威胁人类健康的一种,其致病因素

[收稿日期] 2015-05-16

[修回日期] 2016-09-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81173190);江苏省中医药管理局项目(LZ11191);江苏省高校优势学科建设工程资助项目(ysxk-2010);南京中医药大学中药学一级学科开放课题(2011zyx4-004);江苏高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A070)

[作者简介] 孔雪云,硕士研究生,研究方向为心血管药理学,E-mail 为 2287436912@qq.com。通讯作者卞慧敏,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向为心血管药理学,E-mail 为 hmbian@sina.com。

多而复杂,包括高血压、糖尿病、高血脂症等。As 的主要病理特征为血管壁增厚以及脂质堆积形成斑块。正常生理条件下,血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 位于血管中膜,构成血管壁结构,调节血管张力,维持血管弹性。当血管损伤或发生病理变化时,VSMC 被多种刺激因子诱导大量增殖并迁移至内膜,使得内膜增厚,动脉狭窄,血管弹性降低等,因此抑制 VSMC 的过度增殖是防止 As 发生发展的重要环节,而 VSMC 的表型转换又是其起因。最近研究发现,心肌素 (myocardin) 作为影响 As 过程中 VSMC 表型转换的关键因子,可从多条通路调节 VSMC 的表型转换而影响其分化与增殖过程,改善 As 病理变化。因此,弄清心肌素调控 VSMC 表型转换的内在机制在未来可为临床防治 As 提供新思路。

1 心肌素的表达及作用

心肌素是心血管组织特异性表达的转录辅助因子,心肌素相关转录因子 A 和 B (myocardin related transcription factor-A/B, MRTF-A/B) 是心肌素家族的一种,也作为一种转录共激活因子而存在。心肌素家族的转录活性依赖于 C-末端的转录激活区域,该区域的缺失会引起心肌素家族突变体,而该家族与血清反应因子 (serum response factor, SRF) 的区域结合点为一段含有碱性区域的短肽序列,两者在此处绑定而起作用。心肌素主要分布于心脏和平滑肌细胞中,而 MRTF-A/B 分布于不同种类的细胞中,广泛存在于内脏器官、骨骼肌等组织中,常见于胚胎中表达。心肌素及 MRTF 可维持 VSMC 的收缩表型,而它们的变异体却能转换 VSMC 成为合成表型^[1]。心肌素的表达受到多种因素影响,如转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 可刺激心肌素的生成;自身基因包含的启动子与增强子也可调控心肌素的表达^[1]。

2 心肌素抑制 As 中 VSMC 表型转换

2.1 心肌素与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是以慢性炎症为特征的血管疾病,它的病变过程漫长而复杂,伴随着脂质堆积、动脉管腔变窄和粥样斑块形成等特征。研究表明,心肌素可以改善 As 各时期病理变化;Zhang 等^[2]用免疫组织化学法检测主动脉后发现,与正常主动脉 VSMC 相比,As 病人主动脉 VSMC 中心肌素与收缩

标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等的表达减少。Ackers-Johnson 等^[3]通过体内体外实验得出,在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠高脂饮食状态下,心肌素的缺失会加重 As 早期病变,巨噬细胞渗透增强并伴有炎症的发生。此外,体外培养人主动脉平滑肌细胞发现,VSMC 中心肌素的表达可以抑制白细胞介素 1β 诱导的巨噬细胞的趋化作用与脂质的吸收。这些结果共同证实心肌素可以减轻 As 病变,抑制 VSMC 向炎症表型转换,对改善 As 有一定的治疗意义。

2.2 心肌素与 VSMC 表型转换

正常动脉壁的 VSMC 为收缩表型,起收缩功能,维护血管的弹性。VSMC 由收缩型向合成型转换是 VSMC 迁移与增殖的前提,当血管受到损伤或刺激,可促进 VSMC 由收缩表型转换成合成表型,生长代谢力增强^[4],拥有增殖的特性,并且会分泌多种细胞因子如细胞基质金属蛋白酶等,影响血管结构和功能,促进 As 的发展。正常状态的 VSMC 中心肌素可维持其收缩表型,而当 VSMC 受到刺激时心肌素可抑制其向增殖表型转换。VSMC 增生参与 As 发生时新生内膜的形成,是 As 早期病变主要的标志之一,而心肌素可以抑制 VSMC 向合成表型转换,从而抑制其增殖迁移,改善 As 病理过程。

血管的生理功能依赖于血管平滑肌的收缩,而心肌素在维持 VSMC 收缩功能中极其重要,并且其在 VSMC 中的表达超过心肌细胞。研究表明心肌素在 VSMC 从收缩表型向合成表型的转化中起调控作用,当 VSMC 处于收缩表型时,其主要由心肌素、MRTF 介导。SRF 是一个在心肌组织中广泛表达的转录因子,主要与下游靶基因启动子上 DNA 序列 CArG 盒相结合,可选择性激活 VSMC 收缩表型标志基因的转录,如 α -SMA、平滑肌蛋白 22 α (smooth muscle protein 22 alpha, SM22 α) 等;也能刺激 VSMC 增殖表型标志基因的转录如骨桥蛋白等^[5-6];而心肌素、MRTF 是 VSMC 中结合 SRF 与 CArG 元件的转录因子之一^[7-8]。Liao 等^[9]提出 VSMC 特异基因的表达依赖于多个 SRF 与 CArG 的结合元件,而心肌素可与 SRF、CArG 结合促进 VSMC 收缩基因的表达,有利于激活 VSMC 收缩表型。另外,VSMC 的合成表型主要由 Kruppel 样因子 (Kruppel-like factor, KLF) 介导,KLF 作为 SRF 的另一个强有力辅助激活物,可增强 SRF 及 CArG 的亲和力,从而在 RNA 聚合酶 II 作用下引发 VSMC 增殖表型靶基因的转录。KLF 是一种与 VSMC 增殖相关联的因子,它也可以抑制心肌素、MRTF 的活性,从而抑制 VSMC 收缩基

因的表达^[10]。

由此可见,心肌素可通过抑制 As 过程中 VSMC 的表型转换而抑制其增殖,延缓 As 进程。心肌素是抑制 VSMC 表型转换的重要调节物,是 As 防治的重要靶点。

3 心肌素调节 VSMC 表型转换的分子基础

3.1 雌激素受体介导的心肌素对 VSMC 表型转换的调节

雌激素是一种类固醇激素,有助于维护心血管系统的正常功能,它与内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等联系甚广^[11]。雌激素可抑制 VSMC 的增殖与迁移,抑制血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)诱导的 VSMC 的细胞周期进程,而雌激素受体(estrogen receptor, ER)介导着雌激素对损伤血管的保护作用。雌激素作用于 ER α 和 ER β 。Georgios 等^[11]通过对大鼠 ER α 和 ER β 敲除后发现,与 ER β 敲除大鼠相比,雌激素对 ER α 敲除大鼠左心室中心肌素的转录激活作用不明显,这表示,雌激素主要是通过 ER α 来对心肌素的转录起促进作用的。另外,Yan 等^[12]的研究显示 ER α 介导的抑制 VSMC 表型转换与心肌素密切相关,雌激素可通过刺激心肌素与 SRF、CArG 结合,激活 VSMC 收缩标志基因的表达,从而达到抑制其表型转换的作用。有研究表明类固醇受体共激活因子 3(steroid receptor coactivator-3, SRC-3)表达于心血管细胞中,它与 ER α 结合成复合物,使 ER α 介导的转录增强,它也是心肌素的激活因子;ER α 可激活心肌素表达,促使 VSMC 向收缩表型转换。Chen 等^[13]对大鼠心肌细胞(H9C2)使用免疫共沉淀技术发现, SRC-3 可与心肌素基因的增强子部位结合而发挥作用;Li 等^[14]的研究中,在肺动脉平滑肌细胞(PAC1)上, SRC-3 可与心肌素结合来调节 PAC1 的收缩表型,而 SRC-3 沉默会减少心肌素的激活;在体内心肌素也是与 SRC-3 相结合而起作用的。因此 ER α 促进心肌素对 VSMC 表型转换的调节作用,心肌素调节 VSMC 表型转换的分子机制涉及 SRC-3 等调节因子。

3.2 TGF- β 1 信号通路介导的心肌素对 VSMC 表型的调节

血管平滑肌细胞分化增殖过程与多种细胞因子、多个信号通路有关,这是一个复杂多变的过程,其中 TGF 信号通路是 VSMC 表型转换的关键途径。TGF- β 是多功能的细胞因子,分为 3 种亚型: TGF-

β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3,而 TGF- β 1 信号通路在各个细胞中分布广泛且被研究较多。详见图 1。Long 等^[15]的实验表明, TGF- β 1 处理 7 h 后,心肌素与 SRF 的 mRNA 表达增加达到最大值。研究表明 TGF- β 1 可以通过诱导心肌素的表达,促进 VSMC 分化,从而抑制 VSMC 增殖。TGF- β 1 信号激活后, Smad2/3 激活并入核,激活 Smad 结合元件,并作用于 VSMC 收缩表型目标基因的启动子,刺激其表达^[16]。在此过程中, Smad3 发挥作用需与 SRF 结合,并且依赖于 SRF/CArG 二聚体。

3.3 PDGF-BB 信号通路介导的心肌素对 VSMC 表型的调节

此外, VSMC 发生表型转换也受 PDGF 信号诱导, PDGF 分为 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD 四种,其中 PDGF-BB 是一个具有双链结构的蛋白多肽,在 VSMC 中可抑制 VSMC 收缩标志基因的表达,下调心肌素,促进 VSMC 的合成表型,导致 VSMC 增殖(图 1)。在体外培养的人主动脉平滑肌细胞中, PDGF-BB 成为诱导 VSMC 表型转化不可缺少的细胞因子,成为体外模拟血管受刺激后 VSMC 病理特征的典例。PDGF-BB 通过增强 KLF4 的表达,降低心肌素的表达,减少了 VSMC 收缩标志基因的表达。Huang 等^[17]的研究表明, PDGF-BB 处理 4 h 后, VSMC 表型转换开始发生, VSMC 收缩标志基因下调;但是在转染心肌素后,细胞增殖迁移率减少。Guo 等^[18]的研究发现, PDGF-BB 诱导 VSMC 表型转换是通过胞质分裂作用因子 2(dedicator of cytokinesis 2, DOCK2)介导的,敲除大鼠 DOCK2 后,血管损伤后新生内膜形成减少 60%,同时 VSMC 收缩表型标志蛋白表达增加。Huang 等^[17]的研究也显示, PDGF-BB 可增加 IQ 域 GTP 酶活化蛋白 1(IQ-domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1),下调心肌素的表达,引起 VSMC 增殖。Joung 等^[19]研究表明, PDGF-BB 可下调多梳增强子 1(enhancer of polycomb 1, Epc1),减弱其与心肌素的结合,下调 SM22 α 的表达。

这些研究结果表明 TGF- β 1 与 PDGF-BB 信号通路对 VSMC 表型转换的作用相反, TGF- β 1 信号可诱发 VSMC 收缩表型,而 PDGF-BB 信号则不利于 VSMC 收缩表型的维持,并且这些过程都需要心肌素的参与,两者通过调节心肌素抑制 VSMC 表型转换,抑制其增殖,从而改善 As 进程。

3.4 表观遗传介导的心肌素对 VSMC 表型的调节

3.4.1 组蛋白修饰对心肌素的调控 血管平滑肌细胞的表型转换是心血管疾病发生的一个重要

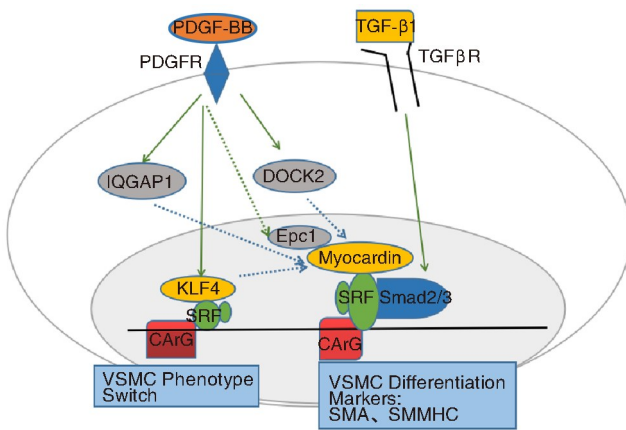


图 1. 刺激和/或抑制 VSMC 表型转换的信号转导途径

实线箭头表示促进作用,虚线箭头表示抑制作用。

Figure 1. Signaling pathways for stimulation and/or inhibition of VSMC phenotype switch

因素,而它本身又依赖于表观遗传的调控。染色质是一个动态复合物,它的功能单元是染色质核小体,由组蛋白和 DNA 组成,表观遗传调控组蛋白与 DNA 可影响染色质结构,从而影响基因的转录,这些过程受多种因素的影响,包括组蛋白乙酰转移酶、组蛋白去乙酰化酶、组蛋白去甲基化酶^[20]。染色质重塑过程与心肌素组蛋白变异有关联,经组蛋白 3 赖氨酸 9 (histone 3 lysine 9, H3K9) 特异性去甲基化酶作用后,心肌素基因转录激活。Cao 等^[21]研究表明,在间充质干细胞模型 10T1/2 细胞中,当心肌素被组蛋白乙酰转移酶 p300 乙酰化后,可减少其与组蛋白去乙酰化酶的结合,促进其与 SRF、CARg 的结合,从而促进了 VSMC 收缩基因的表达。Zhang 等^[22]研究表明 H3K9 去甲基化酶 Jmjd2a 可与心肌素协同作用,增加 SM22 α 的表达。Zhao 等^[23]指出,甲基 CpG 结合蛋白 2 可通过增加心肌素和 SRF 基因启动子区 H3K9 甲基化而抑制 VSMC 标志性收缩蛋白的表达。Lockman 等^[24]对 10T1/2 细胞及大鼠主动脉 VSMC 进行研究后,得出 H3K9 去甲基化酶 Jmjd1a 可减少基因启动子区 H3K9 甲基化,增加 VSMC 收缩标志基因的表达。体外细胞给予 PDGF 刺激或体内血管损伤后,组蛋白修饰对心肌素促进 VSMC 收缩标志基因的编码产生影响,抑制了 VSMC 的增殖与迁移。

3.4.2 DNA 甲基化对心肌素的调控 DNA 甲基化能够引起染色质结构改变,相关基因的失活,主要受 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 调节, DNMT 分为 DNMT1、DNMT2、DNMT3,而 DNMT1 是 DNA 甲基化的主要参与者。心肌素的

DNA 去甲基化后其表达会升高,受 DNMT 修饰后其表达会下调。Liu 等^[25]发现,一种参与 DNA 去甲基化的蛋白质 TET2 (ten-eleven translocation-2) 作用于 VSMC 基因启动子部位,绑定于心肌素和 SRF 启动子部位,促进心肌素表达,促进 VSMC 的收缩表型。此外, Liao 等^[26]对人乳腺癌细胞系 MCF-7 的研究结果显示, DNMT 抑制剂 5-aza-dc 和心肌素可以协同作用,促进乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂的表达,增加 MCF-7 细胞的凋亡。在 As 过程中, VSMC 的收缩标志基因的高甲基化和合成型基因的低甲基化最终促使了 VSMC 的增殖和迁移。因此,维持心肌素、SRF 等 VSMC 收缩基因的关键转录因子不受 DNA 甲基化影响是改善 As 的重要环节。

3.4.3 microRNA 对心肌素的调控 microRNA 是广泛存在于动植物中的非编码微小 RNA, microRNA 可以通过调节心肌素表达水平影响 VSMC 在收缩表型和合成表型之间的转变,从而调节血管的功能^[27]。microRNA 种类丰富且分布复杂,其中 miR-145 在 VSMC 中研究甚广,近几年受到了大家的关注。有研究表明,在高糖引起的炎症状态下, miR-145 减少了 SMC 中的 KLF4,增加了心肌素蛋白表达,抑制了 VSMC 的增殖和迁移,减缓 As 的形成^[28]。而 miR-1 也参与 VSMC 的表型转换,其可以绑定心肌素,抑制 VSMC 收缩基因的表达^[29-30]。同样, Hashemi 等^[31]在人膀胱平滑肌细胞上研究发现, miR-199a-5p 过表达可以下调 WNT2 而抑制 WNT 基因调控的重要信号传导系统即 WNT 信号通路,抑制 KLF4 的表达,增加心肌素的表达。

心肌素表观遗传学的调控涉及多个影响因素,其中组蛋白的乙酰化有助于心肌素基因转录,激活 VSMC 收缩表型标志基因的表达; DNA 甲基化则会使心肌素表达下调,不利于维持 VSMC 收缩表型,对 VSMC 增殖与迁移过程抑制作用减弱; 而 microRNA 调控心肌素表达的机制复杂,其中有促进其表达与抑制其表达的 microRNA, 这些 microRNA 共同调控 VSMC 的表型转换。这三者相互联系、相互影响,调节心肌素对 VSMC 表型转换的抑制作用,是改善 As 的一大重要调节机制。

4 结 语

动脉粥样硬化斑块常见于动脉硬化血管病中,涉及多种细胞 (内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等) 的动态变化。心肌素是一种转录辅助因子,主要作用是维持 VSMC 的收缩表型。它作为 VSMC 表

型转换的重要调控点,可以抑制 VSMC 的增殖与迁移,从而在 As 早期斑块形成期以及 As 晚期粥样斑块稳定期发挥重要作用。在 As 发生过程中,心肌素可由 ER α 介导,维持 VSMC 的收缩表型,抑制其表型转换,从而抑制 VSMC 增殖。但如今雌激素替代疗法疗效不明确,且长期口服雌激素会提高冠心病等疾病的发病率,因此,心肌素有望成为更年期 As 新的治疗靶点,代替雌激素改善绝经后妇女因雌激素缺乏引起的各类疾病。心肌素表观遗传学在调控 VSMC 增殖过程中涉及多种基因与蛋白变化,针对这些作用位点,可为挑选治疗 As 药物提供理论依据。此外,心肌素在心血管组织中特异性存在,主要在 VSMC 中表达并起作用,但体内心肌素异常表达会使很多疾病发病率增高,例如癌症、急性血管疾病、糖尿病等,因此,开发新靶点药物调节心肌素的表达,可以为治疗血管疾病提供新策略,同时有着不破坏机体其他部位动态平衡的优势,也可以为中医药的发展提供理论基础,为疾病的防治提供新的方向。

[参考文献]

- [1] Park WS, Heo SC, Jeon ES, et al. Functional expression of smooth muscle-specific ion channels in TGF- β -treated human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(4): C377-C391.
- [2] Zhang YN, Xie BD, Lu S, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the 'normal region' of aorta from atherosclerosis patients is regulated by miR-145[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 6(20): 1 049-061.
- [3] Ackers-Johnson M, Talasila A, Sage AP, et al. Myocardin regulates vascular smooth muscle cell inflammatory activation and disease[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2015, 35(4): 817-828.
- [4] Zhang MJ, Zhou Y, Chen L, et al. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation[J]. *Histochemie*, 2015, 145(2): 119-130.
- [5] Eva CM, Thayna M, Judit LL, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic changes in patients with Marfan syndrome[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2015, 35(4): 960-972.
- [6] Peng X, Li HX, Shao HJ, et al. Involvement of calcium-sensing receptors in hypoxia-induced vascular remodeling and pulmonary hypertension by promoting phenotypic modulation of small pulmonary arteries[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1-2): 87-98.
- [7] Turner EC, Huang CL, Govindarajan K, et al. Identification of a Klf4-dependent upstream repressor region mediating transcriptional regulation of the myocardin gene in human smooth muscle cells[J]. *BBA-Gene Regul Mech*, 2013, 1829(11): 1 191-201.
- [8] Weissbach J, Schikora F, Weber A, et al. MRTF-A activation by competition with WH2 domain proteins for actin binding[J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(10): 1 526-539.
- [9] Liao XH, Wang N, Zhao DW, et al. STAT3 protein regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch by interaction with myocardin[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(32): 19 641-652.
- [10] Garvey SM, Sinden DS, Bortz PDS, et al. Cyclosporine up-regulates Krüppel-like factor-4 (KLF4) in vascular smooth muscle cells and drives phenotypic modulation in vivo[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333(1): 34-42.
- [11] Georgios K, Tiep NB, Hubertus J. Estrogen modulates cardiac growth through an estrogen receptor α -dependent mechanism in healthy ovariectomized mice[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(2): 909-914.
- [12] Yan W, Yan S, Kai K, et al. Effects of estrogen on growth and smooth muscle differentiation of vascular wall-resident CD34⁺ stem/progenitor cells[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2): 453-461.
- [13] Chen X, Qin L, Liu Z, et al. Knockout of SRC-1 and SRC-3 in mice decreases cardiomyocyte proliferation and causes a noncompaction cardiomyopathy phenotype[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(9): 1 056-072.
- [14] Li HJ, Haque Z, Lu Q, et al. Steroid receptor coactivator 3 is a coactivator for myocardin, the regulator of smooth muscle transcription and differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(10): 4 065-070.
- [15] Long XC, Miano JM. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) utilizes distinct pathways for the transcriptional activation of microRNA 143/145 in human coronary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(34): 30 119-129.
- [16] Lighthouse JK, Small EM. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 91: 52-60.
- [17] Huang XC, Jin YQ, Zhou DY, et al. IQGAP1 promotes the phenotypic switch of vascular smooth muscle by myocardin pathway: a potential target for varicose vein[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6 475-485.
- [18] Guo X, Shi N, Cui XB, et al. Dedicator of cytokinesis 2, a novel regulator for smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling[J]. *Circ Res*, 2015, 116(10): e71-e80.
- [19] Joung H, Kwon JS, Kim JR, et al. Enhancer of polycomb1 lessens neointima formation by potentiation of myocardin-

- induced smooth muscle differentiation[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 84-91.
- [20] Iyemere VP, Proudfoot D, Weissberg PL, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification[J]. *J Intern Med*, 2006, 260(3): 192-210.
- [21] Cao D, Wang C, Tang R, et al. Acetylation of myocardin is required for the activation of cardiac and smooth muscle genes[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46): 38 495-504.
- [22] Zhang QJ, Chen HZ, Wang L, et al. The histone trimethyllysine demethylase JMJD2A promotes cardiac hypertrophy in response to hypertrophic stimuli in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2 447-456.
- [23] Zhao H, Wen G, Huang Y, et al. MicroRNA-22 regulates smooth muscle cell differentiation from stem cells by targeting methyl CpG binding protein 2[J]. *Arterioscl Thromb Vas*, 2015, 35(2): 918-929.
- [24] Lockman K, Taylor JM, Mack CP. The histone demethylase, *Jmjd1a*, interacts with the myocardin factors to regulate SMC differentiation marker gene expression[J]. *Circ Res*, 2007, 101(12): e115-e123.
- [25] Liu RJ, Jin Y, Tang WH, et al. TET2 is a master regulator of smooth muscle cell plasticity [J]. *Circulation*, 2013, 128(18): 2 047-057.
- [26] Liao XH, Li YQ, Wang N, et al. Re-expression and epigenetic modification of maspin induced apoptosis in MCF-7 cells mediated by myocardin[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(6): 1 335-346.
- [27] 钱星, 林超, 徐斌, 等. 动脉粥样硬化中 DNA 甲基化与微小 RNA 的相互作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1 275-280.
- [28] Kobayashi S, Inoue N, Ejiri J, et al. Angiotensin II down-regulates microRNA-145 to regulate Kruppel-like factor 4 and myocardin expression in human coronary arterial smooth muscle cells under high glucose conditions [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 616-625.
- [29] Xie C, Huang H, Sun X, et al. MicroRNA-1 regulates smooth muscle cell differentiation by repressing Kruppel-like factor 4 [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(2): 205-210.
- [30] Heidersbach A, Saxby C, Carver-Moore K, et al. MicroRNA-1 regulates sarcomere formation and suppresses smooth muscle gene expression in the mammalian heart [J]. *Elife*, 2013, 2(1630): 464-478.
- [31] Hashemi GA, Burkhard FC, Rehrauer H, et al. MicroRNA miR-199a-5p regulates smooth muscle cell proliferation and morphology by targeting WNT2 signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 7 067-086.
- (此文编辑 曾学清)