

microRNA 调节细胞自噬影响动脉粥样硬化

刘亚密, 曾召林, 陈姣姣, 陶军, 王佐

(南华大学心血管疾病研究所 动脉粥样硬化湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; microRNA; 自噬; 转录后调控

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是心脑血管疾病主要的病理因素。关于动脉粥样硬化发生发展的病理机制迄今为止尚未完全阐明。自噬是一种普遍存在于真核细胞中高度保守的生物学过程。正常水平的自噬抑制动脉粥样硬化的发生发展,而自噬缺陷或自噬过度则会加速斑块的破裂,导致心脑血管意外的发生。研究表明,microRNA 通过参与动脉粥样硬化相关细胞自噬的调节影响动脉粥样硬化进程。文章主要就 microRNA 调节内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞自噬水平在动脉粥样硬化中的作用进行综述。

[中图分类号] R34

[文献标识码] A

microRNA regulates autophagy and its role in atherosclerosis

LIU Yami, ZENG Zhaolin, CHEN Jiaojiao, TAO Jun, WANG Zuo

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; microRNA; autophagy; post transcriptional regulation

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the main pathological factor of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The pathological mechanism of the development of atherosclerosis has not been fully elucidated so far. Autophagy is a highly biological process in eukaryotic cells. Normal levels of autophagy inhibit the development of atherosclerosis, and autophagy defects or excessive autophagy accelerate plaque rupture, which lead to the occurrence of cerebrovascular accidents. Studies have shown that microRNA affects As processes by participating in the regulation of autophagy in As-related cells. This article reviews the role of microRNA in the regulation of autophagy levels in endothelial cells, macrophages, and smooth muscle cells in As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病,是心脑血管疾病的主要病理因素。其发生发展过程主要包括四个阶段:起始期为血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)损伤;发生期为 VEC 损伤后,血管通透性增加,单核细胞聚集于血管内膜下转化为巨噬细胞,吞噬脂质成为泡沫细胞;进展期为血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)不断增殖和迁移,斑块面积不断增大;破裂期为失稳斑块破裂发生急性冠状动脉事件。

microRNA(miRNA)是一种细胞内源性小非编码 RNA,通常由 18~25 个核苷酸组成,通过与靶基因 mRNA 的 3'非翻译区(untranslated regions, UTR)

完全或不完全碱基配对结合从而抑制靶基因的翻译或将其降解,在转录后水平调节基因表达^[1]。miRNA 不仅在多种生物学过程中扮演着重要角色,如细胞凋亡、自噬、增殖与分化等^[2-4],另外 miRNA 还能作为内源性调节因子参与 As 发生发展的各个阶段,如 VEC 功能损伤^[5]、VSMC 收缩与合成表型的转换^[6]、巨噬细胞 M1 向 M2 的转化^[7]等。

自噬(autophagy)是一种普遍存在于真核细胞中高度保守的生物学现象,是一种维持细胞内环境稳态的自我保护机制。根据细胞底物运送到溶酶体的途径不同,自噬可分为:巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperon-mediated autophagy, CMA)。本文主要对

[收稿日期] 2018-02-27

[修回日期] 2018-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(81070221)

[作者简介] 刘亚密,硕士,研究方向为动脉粥样硬化防治研究,E-mail 为 769543058@qq.com。通信作者王佐,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化防治研究,E-mail 为 smt121101@163.com。

巨自噬进行综述,即内质网来源的双层膜包裹部分待降解的蛋白质及细胞器形成自噬体,与溶酶体结合形成自噬溶酶体,降解其包裹内容物,并实现细胞本身代谢需要和某些细胞器更新的过程。在 As 进程中,由于外界环境的改变(氧化应激、营养缺乏、机械应力等)诱导血管细胞自噬的发生。As 病变早期,适度的自噬能增强细胞功能,延缓斑块面积的增大和坏死核心生成,具有抗 As 作用。有文献证实,在离体人颈动脉内皮标本、小鼠颈动脉及体外培养的内皮细胞抗 As 的高剪切应力区域发现内皮细胞自噬水平上调,而在致 As 的剪切应力区域内皮自噬水平较低,且内皮细胞炎症水平、凋亡水平及内皮细胞衰老均高于高剪切应力区域^[8]。As 病变的中晚期,自噬过度或自噬不足导致斑块不稳定,血栓形成,甚至出现斑块破裂出血。Masuyama 等^[9]通过右侧颈动脉串联式狭窄手术构建斑块不稳定模型,术后 5 周发现 VSMC 自噬关键基因 ATG7、ApoE 基因双缺失小鼠与对照组 ApoE 基因缺失小鼠相比斑块面积显著高于对照组,血栓形成伴随斑块内出血,提示 VSMC 自噬缺陷导致斑块的不稳定增加血栓破裂风险。因此,如何调控自噬水平在防治 As 方面至关重要。大量文献证实,microRNA 作为内源性调节因子参与自噬调控影响 As 进程。本文将重点从 miRNA 调节 As、miRNA 调控自噬、自噬在 As 相关细胞的双重作用及 miRNA 调节血管细胞自噬影响 As 四个方面进行综述。

1 miRNA 与动脉粥样硬化

越来越多的学者认为,miRNA 参与 As 的发病机制,与 As 的病变程度相关,在临床诊断和预防上具有重要应用价值^[10]。

内皮功能紊乱主要表现为内皮黏附分子、趋化因子、生长因子等细胞因子表达增多、一氧化氮(NO)或一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成减少,促进 As 的发生。miRNA-126-3p 在内皮细胞中高度表达,通过抑制血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)及白细胞黏附干扰 NF- κ B 信号通路转导调控血管炎症^[5]。SMC 作为 As 斑块的主要组成部分,尤其是 SMC 表型的转换(收缩表型转化为合成表型)对 As 发展具有重要作用。miRNA-143/145、miRNA-133a 阻碍平滑肌细胞向合成型转化,其表达水平在血管损伤后降低^[11-12]。miRNA-15b 和 miRNA-16 在维持 SMC 收缩表型上

具有重要作用^[6]。巨噬细胞对于维持血管壁血脂稳态及调节炎症应答至关重要,在 As 生理病理学上也具有核心作用。大量研究证实,miRNA 能够调节巨噬细胞极化,调控炎症反应。miR-124 通过靶向抑制转录因子 CCAAT-增强子结合蛋白 α (CCAAT-enhancer-binding protein α , C/EBP α) 阻碍巨噬细胞活化及促炎型 1(M1) 向抗炎型 2(M2) 转化^[7]。另外树突细胞、T 细胞也能介导炎性反应,与 As 发展进程关系密切。miRNA-181a 抑制原癌基因 c-Fos 转录,减少促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)分泌和树突成熟细胞表面分子(CD40、CD83)表达,从而抑制血管炎症缓解 As 的发生发展^[13]。T 细胞受体活化诱导 miR-146a 的表达,miR-146a 靶向抑制促凋亡因子 FAS 相关死亡结构域和 NF- κ B 调节因子 TRAF6/IRAK1 减少细胞凋亡具有 T 细胞保护作用^[14]。

2 自噬在动脉粥样硬化相关细胞的作用

2.1 保护作用

适度的自噬缓解 As。内皮细胞自噬在 As 损伤调控中具有保护作用。棉花素(Gossypetin)通过 III 类 PI3K/Beclin-1 和 PTEK/ I 类 PI3K/Akt 通路上调自噬相关基因(LC3 II, Beclin-1)的表达从而减少氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的 As 内皮细胞损伤和凋亡^[15]。有研究指出自噬通过溶酶体酸脂酶(lysosomal acid lipase, LAL)调控巨噬细胞泡沫细胞的胆固醇流出,并将这种特殊的选择性自噬称为“lipophagy”^[16-17]。而在 VSMC 中,超荷游离胆固醇(free cholesterol, FC)能激活细胞内自噬,且 LC3 I 转化为自噬体特异性 LC3 II,自噬泡(autophagic vacuoles, AV)形成增加。进一步的实验中,使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)处理 VSMC,内质网应激和线粒体去极化增加,导致细胞大量凋亡和坏死。而使用自噬诱导剂雷帕霉素后细胞死亡减少。因此认为超荷 FC 导致的 VSMC 自噬能调节细胞器功能并具有细胞保护作用^[18]。

2.2 损伤作用

过度的自噬或自噬缺陷加重 As。高浓度的 ox-LDL 能激活 EC 自噬,导致细胞凋亡,促进 As 的形成^[19]。As 斑块中发现,自噬相关标记物主要定位在巨噬细胞上。对比巨噬细胞 Beclin-1^{-/-}小鼠(常用自噬单倍剂量不足小鼠模型)和巨噬细胞 ATG5^{-/-}小鼠(常用自噬缺陷小鼠模型)发现,自噬单倍剂量不足小鼠未出现 As 病变而自噬缺陷小鼠 As 加

重^[20]。在 ApoE^{-/-}小鼠体内特异性敲除 VSMC 的 ATG7 能加速 As 斑块的发展,主要表现为纤维帽增厚和胶原蛋白增多,说明 VSMC 自噬缺陷促进动脉粥样斑块的形成而不降低斑块稳定性^[21]。

3 miRNA 调节自噬过程的各个环节

3.1 自噬的诱导

自噬诱导主要由 ULK(unc-51 like kinase)复合物激活,主要包括 ULK1/2、ATG13、FIP200 和 ATG101。ULK1 是自噬过程的关键“发起者”,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶是自噬诱导重要的调控激酶。营养充足条件下,mTOR 磷酸化 ULK1 和哺乳动物 ATG13,抑制 ULK1 活性,阻碍自噬的形成。饥饿条件下,失活的 mTOR 导致 ULK1 去磷酸化,ULK1 活性增强,ULK1-ATG13-FIP200 复合物也相应增加,开启了自噬的进程^[22-23]。miRNA-93 3'-UTR 与 ULK1 mRNA 结合,下调 ULK1 表达水平,从而抑制缺氧诱导的自噬^[24]。ULK2 蛋白激酶也是一种自噬过程的诱导剂。葡萄糖缺乏的黑色素瘤细胞中,miR-290-295 靶向抑制 ULK2 及 ATG7 的表达从而抑制细胞自噬的发生^[25]。

3.2 自噬体成核

PI3KC III/Beclin-1 复合物在自噬体的成核过程中发挥着关键作用。抗细胞凋亡的 Bcl-2 蛋白(Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w)阻止自噬体的成核,Atg14 和紫外线辐射抗性相关基因(UV irradiation resistance-associated gene, UVRAG)蛋白促进自噬体的成核,并调控 Beclin-1 蛋白的表达。miRNA-30a/b^[26]、miRNA-376b^[27] 及 miR-17-5p^[28] 均能抑制 Beclin-1 表达,阻碍自噬体的成核。miRNA-195 抑制 ATG14 介导的自噬,miRNA-195 拮抗剂能增强自噬作用并减轻周围神经损伤后的神经性疼痛^[29]。Rab5A 是一种小分子 GTP 酶,能与 Beclin-1/PI3KC III 复合物的相互作用介导早期自噬体的形成^[30]。miRNA-101 是 Rab5A 的靶基因并通过抑制其表达间接干扰自噬体的形成^[31]。

3.3 自噬体的延伸

自噬体的延伸包括两组泛素化修饰过程:ATG12-ATG5-ATG16L 系统和 ATG8-微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)结合系统。LC3 是一种自噬的标志物,LC3 I 与磷脂酰乙醇胺(PE)结合转化为 LC3 II,定位于

自噬泡的内外面。LC3 II/LC3 I 比值与自噬数量成正比^[32]。RAB5A 介导 ATG5-ATG12 的结合,miR-101 通过靶向调控 RAB5A,间接影响自噬体成核及自噬体延伸过程^[31]。miR-30a/c^[33]、miR-130a^[33]、miR-519a^[20]、miR-374a^[34] 以及 miR-630^[34] 均能负向调控 ATG5-ATG12 结合,具有抑制自噬的作用。

3.4 自噬体的成熟

ATG9 是一种多重跨膜蛋白,在非囊泡集合区(内质网和反面高尔基体)和囊泡集合区(PAS)双向移动,将膜结构由非囊泡集合区转移至 PAS。在 PAS 上,ATG9 与 ATG2、ATG18 形成复合物,促使脂类及蛋白质类进入小囊泡并关闭形成成熟的自噬体。miRNA-34a 通过下调 ATG9 的表达,抑制自噬体的成熟,拮抗 Ang II 诱导的心肌肥厚^[35]。miRNA-30d 调控自噬通路多种基因的表达,包括 BECN1、BNIP3L、ATG12、ATG5 及 ATG2。推测 miRNA-30d 可能调控自噬过程的多个环节,包括自噬体的成熟阶段^[36]。

3.5 自噬溶酶体的形成与降解

成熟的自噬体外膜与溶酶体膜融合成自噬溶酶体并降解包裹“货物”的环节是整个自噬的过程终点站。自噬溶酶体融合过程主要涉及 SNARE 复合体、溶酶体膜蛋白(lysosomal membrane proteins, LAMP1, LAMP2 和 LAMP3)和 RAB 蛋白的调节^[37-40]。miR-502、miR-373 及 miR-451 分别抑制 RAB1B、RAB22A、RAB14 的表达^[41],miR-205 下调 RAB27A 和 LAMP3 表达^[42],miR-207 和 miR-487-5p 直接靶向 LAMP2,对自噬融合起负向调控作用。Beclin-1 结合 UVRAG/C 类 Vps 复合体是胞内体融合的关键组成部分^[43-44]。UVRAG 能与 C 类 Vps 复合体相互作用,激活 Rab7 GTP 酶并促进自噬体和晚期内涵体/溶酶体融合,进一步加速胞内“内容物”的传递和降解。miR-374、miR-630、miR-125 和 miR-351 调控 UVRAG 的表达,可能干扰自噬成核、自噬成熟及自噬融合过程^[45]。

4 microRNA 调控动脉粥样硬化相关细胞自噬

大量细胞和动物模型研究发现,与 As 密切相关的三种细胞:血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)及巨噬细胞(macrophage)中都存在着不同程度的自噬反应,并在斑块的形成和破裂中发挥重要作用。

4.1 血管内皮细胞自噬的 miRNA

血管内皮细胞功能损伤是 As 发生发展的始动因素。越来越多的证据表明,适度上调内皮细胞自噬水平是防治 As 的有效途径。

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是 As 重要的危险因素,直接损伤血管内皮细胞。Zhang 等^[46]人发现在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中,ox-LDL 诱导细胞自噬,miR-155 表达水平显著升高,过表达 miR-155 后 HUVEC 自噬活性增加,抑制 ox-LDL 导致的内皮损伤。Lv 等^[47]研究得到相似结论,miR-155 上调人内皮细胞(EA.hy926)自噬活性,并与 Rheb/mTOR 通路沉默相关。miRNA-126 是最常见的内皮细胞特异性 miRNA 之一,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路恢复受损自噬流减轻 ox-LDL 导致的 HUVEC 损伤,具有 As 保护作用^[48-49]。另外,ox-LDL 还能抑制溶酶体膜蛋白和组织蛋白酶 D 的表达,引起溶酶体功能障碍。而 miR-21 通过修复自噬流及溶酶体功能,缓解 ox-LDL 导致的主动脉内皮细胞损伤,具有一定抗 As 作用^[50]。

内皮细胞衰老是心脑血管疾病的主要危险因素,如 As^[51]。miR-214-3p 靶向抑制 ATG5,间接减少 ATG5-ATG12 的结合,抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞自噬。在衰老内皮细胞中,抑制 miR-214-3p 可以恢复 ox-LDL 诱导的自噬功能及部分细胞增殖,减少凋亡,延缓内皮细胞衰老及 As 进程^[52]。miR-216a 也能调控内皮细胞衰老。在衰老的内皮细胞中,抑制 miR-216a 后细胞内 BECN1 水平上调恢复细胞自噬,可能在心血管疾病和 As 的发病机制中起着相应的作用^[53]。

慢性炎症是内皮损伤及动脉硬化发生发展的重要机制,同时在职血管疾病的病理过程中扮演重要角色。miR-100 通过靶向抑制 mTOR 信号通路刺激内皮细胞自噬,下调 NF- κ B 表达发挥抗炎作用。动物实验及临床标本均证实 miR-100 还与 As 斑块面积减少及斑块稳定相关,同时炎症标记物和循环脂质水平均降低,具有潜在治疗 As 和其他炎症性疾病功能^[54]。

内皮细胞受损在一定程度上促进炎症细胞浸润,增加 VSMC 增殖及血小板聚集,进而影响动脉。HUVEC 和人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMC)共同培养发现 HUVEC 中细胞自噬活性下调。分离 HASMC 分泌的外泌体,检测其外泌体中含有多种 microRNA,以 miR221/222 为主,发现 HASMC 衍生外泌体中的

miR-221/222 通过调节 PTEN/Akt 信号通路抑制 HUVEC 自噬^[55]。

4.2 调控巨噬细胞自噬的 miRNA

巨噬细胞在 As 斑块形成与破裂过程中起到了关键作用。在 As 早期斑块中,促 As 因子有效诱导巨噬细胞发生正常水平的自噬,增强巨噬细胞胞葬作用及抗炎修复能力,从而延缓早期斑块增大和坏死核心生成,具有抗 As 作用。而在 As 进展晚期,巨噬细胞自噬水平不足,促炎作用占据主导,基质金属蛋白酶分泌增多,斑块面积及坏死核心扩大,斑块稳定性下降,促进 As 的进展。

Wang 等^[56]在高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-}小鼠体内发现,主动脉斑块面积和脂质含量增加,巨噬细胞自噬显著减少,巨噬细胞凋亡增加,且与 Beclin-1 表达下调有关。进一步的机制探究通过生物信息学分析筛选所有与巨噬细胞自噬相关并靶向结合 Beclin-1 的 miRNA 发现,高脂饮食能显著上调巨噬细胞内 miR-384-5p 水平,抑制 Beclin-1 表达,损伤巨噬细胞自噬保护作用并加速动脉粥样硬化的发展。

动脉血管壁中富含胆固醇酯的巨噬泡沫细胞聚集引起脂质代谢失衡和炎症反应,影响着 As 斑块的命运。细胞质脂滴(即巨噬泡沫细胞胆固醇储存的主要场所)的自噬能促进脂肪酸氧化,维持细胞能量稳态,并将脂滴中过量胆固醇输送到溶酶体,通过溶酶体酸脂肪酶水解,释放胆固醇并从细胞中排出,从而有效防止巨噬细胞中细胞胆固醇积累。早期的研究发现 miR-33 通过调节细胞胆固醇流出和高密度脂蛋白的产生介导胆固醇逆向转运,是胆固醇转运蛋白 ABCA1 的有效抑制剂。抑制 miR-33 可以增加小鼠和灵长类动物体内血浆高密度脂蛋白胆固醇水平并减少 As 小鼠模型中的斑块面积和炎症水平。Ouimet 等^[57]学者发现 miR-33 抑制剂增强自噬和溶酶体的生物合成,增加巨噬凋亡细胞的清除以及凋亡产物的降解,具有抗 As 作用。一方面,miR-33 通过下调自噬调节脂滴清除,anti-miR-33 小鼠中巨噬细胞显示 miR-33 靶基因(ATG5, Lamp1, Prkaa1, Abca1)mRNA 水平上升,自噬体标志物 LC3 增加,脂滴标志物 Adipophilin 减少,脂滴自噬降解增加。另一方面,miR-33 拮抗剂促进 As 斑块自噬,减少斑块面积。

4.3 调控血管平滑肌细胞自噬的 miRNA

血管平滑肌细胞是 As 斑块的主要组成部分,在斑块的稳定性上发挥着重要作用。随着循环 ox-LDL 浓度(≥ 60 mg/L)的升高,VSMC 凋亡和坏死

增加,自噬水平下降。Sawamura 等^[58]在内皮细胞上发现了一种新的 ox-LDL 受体,并将其命名为凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)。有研究表明 LOX-1 与内皮功能障碍、单核细胞黏附及平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡以及泡沫细胞形成、血小板活化及斑块不稳定相关,加速 As 的发展^[59]。而在 VSMC 中特异性抗体抑制 LOX-1 表达显著减少 ROS 的产生并几乎完全阻止 VSMC 自噬与凋亡,说明 LOX-1 的激活与 ROS 的产生、自噬及凋亡具有密切关联。过表达 has-let-7g 的 VSMC 中发现 LOX-1 表达水平及 ROS 产生减少,自噬相关标志物表达减少,细胞活性得到改善。has-let-7g 下调 LOX-1 表达,具有与 LOX-1 特异性抗体相同的作用,是 VSMC 自噬和凋亡的主要调节器,并可能成为 As 的潜在治疗靶标^[60]。

5 总结与展望

As 作为心脑血管不良事件发生的主要原因,其发病机制十分复杂,因此对 As 病理机制的研究就显得尤为重要。microRNA 和自噬是近年 As 病理机制研究的两大热点。自噬的调节错综复杂,自噬的缺陷或过度自噬均能导致 As,而怎样维持自噬的稳态也并不明确。microRNA 广泛分布于各个组织器官,能够调控多种疾病的发生发展,包括参与 As 的调控。在 As 研究领域,microRNA 水平是随着 As 病理改变而不断变化的,上调特定保护性 microRNA 能缓解 As 的发展,抑制促 As 的 microRNA 在抗 As 也具有较好的疗效。另外 microRNA 激动剂和拮抗剂模拟物的研究为潜在的临床治疗提供了新的希望。microRNA 参与自噬诱导到自噬溶酶体形成与降解的整个过程,是自噬调节的重要调控因子。相信深入研究 microRNA 与自噬之间的相互调节网络,能够更好的认识 As 的发生发展作用机制,将为 As 的治疗提供新的靶点。

[参考文献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [2] Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9022.
- [3] Yang BF, Lu YJ, Wang ZG. MicroRNAs and apoptosis: implications in the molecular therapy of human disease[J].

- Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(10): 951-960.
- [4] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2[J]. *Cell*, 2007, 129(2): 303-317.
- [5] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(5): 1516-1521.
- [6] Xu F, Ahmed AS, Kang X, et al. MicroRNA-15b/16 attenuates vascular neointima formation by promoting the contractile phenotype of vascular smooth muscle through targeting YAP[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(10): 2145-2152.
- [7] Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 64-70.
- [8] Vion AC, Kheloufi M, Hammoutene A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41): E8675-E8684.
- [9] Masuyama A, Mita T, Azuma K, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances atherosclerotic plaque instability [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1141-1147.
- [10] 常学锋, 刘彤, 刘巍. 循环 microRNA 参与冠状动脉粥样硬化的机制及其临床应用价值探讨[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(3): 240-242.
- [11] Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the miR143/145 gene cluster[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2634-2647.
- [12] Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, et al. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo [J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 880-893.
- [13] Wu C, Gong Y, Yuan J, et al. microRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell by targeting c-Fos [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(11): 2355-2363.
- [14] Yang L, Boldin MP, Yu Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1655-1670.
- [15] Lin HH. In vitro and in vivo atheroprotective effects of gossypetin against endothelial cell injury by induction of autophagy[J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28(2): 202-215.
- [16] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655-667.

- [17] Narabayashi K, Ito Y, Eid N, et al. Indomethacin suppresses LAMP-2 expression and induces lipophagy and lipopoptosis in rat enterocytes via the ER stress pathway [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(5): 541-554.
- [18] Xu K, Yang Y, Yan M, et al. Autophagy plays a protective role in free cholesterol overload-induced death of smooth muscle cells [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(9): 2581-2590.
- [19] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Oxidant stress in mitochondrial DNA damage, autophagy and inflammation in atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1077.
- [20] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534-544.
- [21] Grootaert MO, da Costa Martins PA, Bitsch N, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells accelerates senescence and promotes neointima formation and atherogenesis [J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 2014-2032.
- [22] Hosokawa N, Sasaki T, Iemura S, et al. Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13 [J]. *Autophagy*, 2009, 5(7): 973-979.
- [23] Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1.ATG13.FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12297-12305.
- [24] Li W, Yang Y, Ba Z, et al. MicroRNA-93 regulates hypoxia-induced autophagy by targeting ULK1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2709053.
- [25] Chen Y, Liersch R, Detmar M. The miR-290-295 cluster suppresses autophagic cell death of melanoma cells [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 808.
- [26] Tang B, Li N, Gu J, et al. Compromised autophagy by MIR30B benefits the intracellular survival of *Helicobacter pylori* [J]. *Autophagy*, 2012, 8(7): 1045-1057.
- [27] Korkmaz G, le Sage C, Tekirdag KA, et al. miR-376b controls starvation and mTOR inhibition-related autophagy by targeting ATG4C and BECN1 [J]. *Autophagy*, 2012, 8(2): 165-176.
- [28] Chatterjee A, Chattopadhyay D, Chakrabarti G. miR-17-5p downregulation contributes to paclitaxel resistance of lung cancer cells through altering beclin1 expression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95716.
- [29] Shi G, Shi J, Liu K, et al. Increased miR-195 aggravates neuropathic pain by inhibiting autophagy following peripheral nerve injury [J]. *Glia*, 2013, 61(4): 504-512.
- [30] Ravikumar B, Imarisio S, Sarkar S, et al. Rab5 modulates aggregation and toxicity of mutant huntingtin through macroautophagy in cell and fly models of Huntington disease [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 10): 1649-1660.
- [31] Frankel LB, Wen J, Lees M, et al. microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy [J]. *EMBO J*, 2011, 30(22): 4628-4641.
- [32] Wang L, Chen M, Yang J, et al. LC3 fluorescent puncta in autophagosomes or in protein aggregates can be distinguished by FRAP analysis in living cells [J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 756-769.
- [33] Nguyen HT, Dalmaso G, Muller S, et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 508-519.
- [34] Huang Y, Guerrero-Preston R, Ratovitski EA. Phospho-DeltaNp63alpha-dependent regulation of autophagic signaling through transcription and micro-RNA modulation [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(6): 1247-1259.
- [35] Huang J, Sun W, Huang H, et al. miR-34a modulates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy by direct inhibition of ATG9A expression and autophagic activity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94382.
- [36] Yang X, Zhong X, Tanyi JL, et al. miR-30d regulates multiple genes in the autophagy pathway and impairs autophagy process in human cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(3): 617-622.
- [37] Saftig P, Beertsen W, Eskelinen EL. LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation [J]. *Autophagy*, 2008, 4(4): 510-512.
- [38] Huynh KK, Eskelinen EL, Scott CC, et al. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes [J]. *EMBO J*, 2007, 26(2): 313-324.
- [39] Jager S, Bucci C, Tanida I, et al. Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 20): 4837-4848.
- [40] Gutierrez MG, Munafo DB, Beron W, et al. Rab7 is required for the normal progression of the autophagic pathway in mammalian cells [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 13): 2687-2697.
- [41] Wang R, Wang ZX, Yang JS, et al. MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14) [J]. *Oncogene*, 2011, 30(23): 2644-2658.
- [42] Pennati M, Lopergolo A, Profumo V, et al. miR-205 impairs the autophagic flux and enhances cisplatin cytotoxicity in castration-resistant prostate cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(4): 579-597.
- [43] Bao L, Lv L, Feng J, et al. miR-487b-5p regulates temozolomide resistance of lung cancer cells through LAMP2-mediated autophagy [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(8): 385-392.
- [44] Tao J, Liu W, Shang G, et al. MiR-207/352 regulate lyso-

- somal-associated membrane proteins and enzymes following ischemic stroke[J]. *Neuroscience*, 2015, 305: 1-14.
- [45] Kim Y, Kang YS, Lee NY, et al. UVRAG targeting by miR125a and miR351 modulates autophagy associated with Ewsr1 deficiency[J]. *Autophagy*, 2015, 11(5): 796-811.
- [46] Zhang Z, Pan X, Yang S, et al. miR-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9174801.
- [47] Lv J, Yang L, Guo R, et al. Ox-LDL-induced microRNA-155 promotes autophagy in human endothelial cells via repressing the Rheb/ mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1436-1448.
- [48] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271.
- [49] Tang F, Yang TL. MicroRNA-126 alleviates endothelial cells injury in atherosclerosis by restoring autophagic flux via inhibiting of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1482-1489.
- [50] Tang F, Yang TL, Zhang Z, et al. MicroRNA-21 suppresses ox-LDL-induced human aortic endothelial cells injuries in atherosclerosis through enhancement of autophagic flux; involvement in promotion of lysosomal function[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(2): 374-383.
- [51] 伊桐凝, 张锦, 于世家. 阿司匹林抗高糖诱导的内皮细胞衰老过程中对 DDAH-ADMA 系统及 Caveolin-1 蛋白的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(5): 469-473.
- [52] Wang J, Wang WN, Xu SB, et al. MicroRNA-214-3p: a link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(3). doi: 10.1111/apha.12973.
- [53] Menghini R, Casagrande V, Marino A, et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1029.
- [54] Pankratz F, Hohnloser C, Bemtgen X, et al. MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy [J]. *Circ Res*, 2018, 122(3): 417-432.
- [55] Li L, Wang Z, Hu X, et al. Human aortic smooth muscle cell-derived exosomal miR-221/222 inhibits autophagy via a PTEN/Akt signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(2): 343-350.
- [56] Wang B, Zhong Y, Huang D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 606-614.
- [57] Ouimet M, Ediriweera H, Afonso MS, et al. microRNA-33 regulates macrophage autophagy in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1058-1067.
- [58] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein[J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 73-77.
- [59] Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(16): 2859-2872.
- [60] Ding Z, Wang X, Schnackenberg L, et al. Regulation of autophagy and apoptosis in response to ox-LDL in vascular smooth muscle cells, and the modulatory effects of the microRNA hsa-let-7 g [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1378-1385.

(此文编辑 许雪梅)