

微小 RNA 在主动脉夹层中差异性表达与发病机制的研究进展

湛镇伊^{1,2}, 杨建安², 刘银河³

(1. 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001; 中国医学科学院阜外医院深圳医院 2. 心血管外科, 3. 检验科, 广东省深圳市 518000)

[关键词] 微小 RNA; 主动脉夹层; 差异性表达; 发病机制

[摘要] 主动脉夹层(AD)是临床一种死亡率极高的心血管危急重症,具有起病急骤、进展快、表现复杂多样、病程凶险、死亡率高、预后差等特点。虽然目前 AD 的具体发病机制尚未完全阐明,但近年来发现,微小 RNA(miRNA)在许多心血管疾病的发生及发展过程中起着重要作用。通过应用基因芯片技术分析等相关研究发现,AD 患者组织与正常主动脉组织的一些 miRNA 存在显著的差异性表达,这显然有助于 AD 的诊断。诸多研究表明 miRNA 在 AD 的发病机制及疾病诊断中可能扮演着重要角色。本文就 miRNA 在 AD 的差异性表达与发病机制的研究进展作一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on differential expression of microRNAs and pathogenesis in aortic dissection

ZHAN Zhenyi^{1,2}, YANG Jian'an², LIU Yinhe³

(1. Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, 3. Clinical Laboratory, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

[KEY WORDS] microRNA; aortic dissection; differential expression; pathogenesis

[ABSTRACT] Aortic dissection (AD) is a serious cardiovascular disease with high mortality rate. It has the characteristics of rapid onset, rapid progress, complex and diverse manifestations, dangerous course, high mortality and poor prognosis. Although the specific pathogenesis of AD has not been fully elucidated, in recent years, microRNA (miRNA) has been found to play an important role in the occurrence and development of many cardiovascular diseases. Through the application of gene chip technology analysis and other related studies, it is found that there are significant differences in the expression of some microRNAs between AD patients and normal aortic tissues, which obviously contribute to the diagnosis of AD. Many studies have shown that miRNAs may play an important role in the pathogenesis and diagnosis of AD. This article reviews the research progress on differential expression and pathogenesis of miRNAs in AD.

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是由于主动脉中层破裂,血液通过主动脉内膜裂口进入主动脉壁,造成正常动脉壁的分层形成血管内假腔。它是一种临床上起病急骤、进展快、表现复杂多样、病程凶险、死亡率高、预后差的危急重症。据报道 AD 的发病率大约为每年 4~5 人/10 万人,且发病率正在逐年上升。若不及时治疗,该病 2 周内患者死亡率

高达 75%,常见死亡原因为夹层破裂所致的大出血^[1-2]。

微小 RNA(microRNA, miRNA, miR)第一次在 1993 年发现,2001 年正式将这种特异性的非编码小分子 RNA 命名为 miRNA;它是长度约 19~22 个核苷酸、保守的内源性非编码单链 RNA 的总称^[3-4]。研究发现 miRNA 能特异性识别靶向基因 mRNA 的

[收稿日期] 2019-02-26

[修回日期] 2019-05-05

[基金项目] 深圳市卫生计生系统科研项目(SZXJ2017049)

[作者简介] 湛镇伊,硕士研究生,研究方向为心脏及大血管病,E-mail 为 475498921@qq.com。通信作者杨建安,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心脏及大血管病,E-mail 为 yangjianan@hotmail.com。

3'端非翻译序列,抑制靶基因翻译或促进其降解,从而调控靶基因的表达。据推测,miRNA 调控着人类近三分之一的基因。在动植物和病毒中均存在大量的 miRNA 表达,它们参与多种生物学进程,在调控基因表达、细胞分化、细胞增殖和迁移、凋亡和应激反应等方面发挥着重要作用^[4-5]。

1 miRNA 在 AD 的差异性表达

研究发现多种 miRNA 与部分心血管疾病如心肌梗死、动脉粥样硬化及血管张力控制、新内膜形成等有关^[4-5]。它们参与心血管疾病的多种病理过程,在心血管系统发育及疾病发展中起关键作用。而 AD 是严重的心血管疾病。有研究表明,miRNA 可能潜在影响 AD 的发病。通过基因芯片研究发现 miRNA 在 AD 患者组织中具有显著的差异性表达,研究者希望通过在 AD 患者的主动脉组织中对 miRNA 表达谱进行评估,来揭示 miRNA 在 AD 发病机制中的潜在作用^[6-10]。Xu 等^[6]的研究发现,通过定量低密度芯片技术分析筛选,基因芯片发现 158 种 miRNA 有差异表达,其中 82 种上调表达,76 种下调表达,经过筛查验证分析,只剩 4 种 miRNA (miR-25、miR-29a、miR-155 和 miR-26b) 具有研究价值。Pahl 等^[7]用基因探针技术在全基因组普查研究后证明,在统计结果的 139 种差异性表达的 miRNA 中,只有 8 种 miRNA 具有统计学意义,在 AD 患者中 miR-181、miR-21、miR-146a 显著上调,miR-133b、miR-133a、miR-30c-2、miR-331-3p 和 miR-204 有所下调。Liao 等^[8]通过基因芯片技术筛查后发现 74 种与正常组织有显著性差异的 miRNA,其中 18 种 miRNA 明显上调,56 种明显下调,验证后还有 7 种 (miR-183、miR-433、miR-491-3p、miR-30c、miR-22、miR-143、miR-145) 有统计学意义,各组 miRNA 的差异原因仍需进一步实验研究。Wang 等^[9]通过收集 AD 患者和正常成人对照组血浆和组织标本进行芯片分析,组织标本筛选发现 AD 患者中 30 个 miRNA 表达有显著改变,其中 13 个表达上调,17 个表达下调;血浆 miRNA 芯片分析显示,AD 患者有 39 个 miRNA 差异表达,其中 33 个表达上调,6 个表达下调;整合 2 个表达谱,共有 4 个 miRNA (miR-4313、miR-933、miR-1281 和 miR-1238) 在血浆和组织均显著升高,研究结果表明在急性 AD 患者主动脉组织和血浆中均存在大量差异性表达的 miRNA。Wang 等^[10]收集 98 例 AD 患者,通过荧光标记和基因芯片筛选定量实时聚合酶链反应 (quantitative real-time

polymerase chain reaction, qRT-PCR) 验证发现,21 种包括 miR-4787-5p、miR-4306 等的 miRNA 呈差异性表达,其中 9 种表达上调,12 种表达下调。

邹帅^[11]收集 AD 患者夹层破口组织标本,与正常主动脉组织标本进行对照实验,应用基因芯片技术筛选,然后进行靶基因及信号通路分析,筛选出 AD 患者和正常主动脉差异表达 >1.5 倍的 89 个 miRNA,对差异表达的 miRNA 使用 miRNA 数据库进行靶基因预测,然后使用 KEGG 数据库对靶基因可能参与的信号通路进行分析,结果显示,共有 miR-21-3p、miR-1973、miR-612、hsa-miR-29b-1-5p 等 16 个差异表达的 miRNA 涉及磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tension homolog, PTEN)、B 淋巴细胞瘤 2、丝裂素活化蛋白激酶 1 等 23 个下游靶基因,参与黏着斑、肌动蛋白骨架调节等 11 条与 AD 相关信号通路。最新的一项研究选取 AD 患者和正常组进行病例对照研究,从 314 种初筛的 miRNA 中验证筛选出包括 miR-320d、miR-582 等 46 种具有统计学意义的差异性表达 miRNA^[12]。最近有许多针对 miRNA 对于 AD 的诊断以及独特分子标记物的研究。刘银河等^[13]的研究结果显示,心肌梗死组与 AD 组比较,血浆 miR-21 的表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血浆 miR-21 检测对 AD 的诊断具有一定的临床价值,但尚不足以单独作为 AD 诊断的分子标志物。Wang 等^[10]通过收集 98 例 AD 患者荧光标记和基因芯片筛选 qRT-PCR 验证发现,miR-4787-5p 和 miR-4306 两种显著差异表达的 miRNA 分别通过抑制多囊肾病的 PKD-1 和转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 的表达来参与 AD 发病,增加样本量制作 ROC 曲线分析评估两者诊断价值,结果表明两者对于 AD 诊断具有一定意义,但需要大队列数据研究来进一步支持。

综合上述研究结果有力证明 miRNA 在 AD 患者有显著的差异性表达,差异表达的 miRNA 在 AD 的发病机制及疾病进展的具体作用机制还需进一步的研究。一些 miRNA 能帮助 AD 的诊断,筛选出诊断意义最高的一种或多种 miRNA 是关键。

2 miRNA 参与 AD 的发病机制

AD 发病机制仍不十分明确,现有研究结果显示血管重构是 AD 的重要影响因素。miRNA 通过影响主动脉血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)、血管内皮及相关炎症、细胞外基质 (ex-

tracellular matrix, ECM)改变等因素来参与 AD 的发病。还有许多因素对于 AD 发病有影响,例如高血压、遗传性疾病(马凡综合征等)都与 AD 发病相关^[14]。

2.1 miRNA 与人类主动脉平滑肌细胞稳态

人类主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cell, HASMC)的稳态对维持正常主动脉功能起着重要的作用,稳态破坏将促进 AD 形成,miRNA 在调节 HASMC 起重要作用。既往研究证实,在体外实验研究中 miRNA 可以通过调控 HASMC 增殖、迁移、表型改变等功能,进而参与调控血管重构,参与 AD 的发病。

2.1.1 miR-21 研究发现,miR-21 对血小板源生长因子诱导的 HASMC 迁移过程起重要作用,miR-21 负性调控靶向原肌球蛋白 1 抑制其表达,从而改变 VSMC 的细胞形态,影响细胞迁移^[15]。Tao 等^[16]研究发现,在不同拉伸程度的主动脉中 miR-21 表达水平有差异,通过 FACS 分析显示程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4, PDCD4)的复合体参与调控细胞凋亡;miR-21 通过抑制 PDCD4 靶点基因的表达来调控 HASMC 增殖和凋亡过程。另外的研究发现 miR-21 还能通过抑制激活蛋白 1(activating protein-1, AP-1)活性来调控 HASMC 的增殖和迁移,低表达的 miR-21 可以显著抑制 VSMC 的增殖和迁移^[17]。邹帅^[11]研究发现,miR-21 的靶基因 PTEN 可抑制下游局部黏着斑激酶及磷脂酰基醇三磷酸的表达,促进抑制细胞凋亡的蛋白质合成,进而抑制 VSMC 凋亡,促进其增殖。miR-21 也可以通过调控靶基因 SV2C 抑制 VSMC 增殖,促进血管重构,参与 AD 发生。而刘银河等^[13]通过收集 AD 和心绞痛、心肌梗死患者血浆进行病例对照研究发现,AD 组患者血浆 miR-21 的相对表达水平显著升高($P < 0.05$)。综上所述,miR-21 与 AD 发病存在显著相关性。

2.1.2 miR-26a miR-26a 也是 HASMC 的重要调控位点,在 HASMC 分化、增殖、凋亡过程中起重要作用。Leeper 等^[18]的研究发现 miR-26a 在 AD 患者中低表达,通过下调 Smad-1 和 Smad-4 蛋白的表达,从而抑制 TGF- β 信号通路促进 HASMC 的增殖和迁移,抑制 HASMC 的分化和细胞凋亡,来影响 AD 发病。Koga 等^[19]通过实验发现 Smad-3 也是 miR-26a 的作用靶点,能延缓 TGF- β 信号通路拮抗 Smad-3 的磷酸化过程减少 ECM 蛋白的积累,导致 AD 发病。此外,miRNA-26a 还能减慢损伤血管的新生毛细血管修复过程,影响血管重构,参与 AD 的

发病。

2.1.3 miR-124 最近 Tang 等^[20]使用定量反转录聚合酶链反应技术发现 miR-124 在 AD 患者中明显降低,基因转染实验发现,miR-124 是 HASMC 增殖和迁移的抑制剂,通过作用于下游靶点转录因子 SP1 的 3'-utrmRNA 使其表达下调,抑制 VSMC 的增殖。Wang 等^[21]研究发现 miR-124 直接靶向 PTBE-1 基因来调节细胞周期相关蛋白的表达,抑制细胞的增殖和迁移,它还能参与炎症反应的表达,从而参与 AD 发病;但具体机制仍需进一步研究。

2.1.4 miR-221/222 miR-221/222 也是 AD 重要的调控因子,它们拥有相同的靶点,具有相同的目标基因和类似的调控功能。动物实验发现敲除 miR-221/222 的小鼠 HASMC 的增殖水平降低,同时在对照组增殖型 HASMC 的 miR-221/222 的表达水平上调,证实 miR-221/222 是 VSMC 增殖和新内膜增生的重要调控因子;miR-221/222 通过下调靶点 p27(Kip1)和 p57(Kip2)的表达水平,来调节 HASMC 的增殖并影响新生内膜生成^[22]。

2.1.5 miR-143/145 基因芯片技术发现在 AD 患者中 miR-143/145 的水平下调,实验发现过表达的 miR-143/145 有利于大鼠血管急性损伤后新生内膜的形成,miR-143/145 针对 Klf4 和 ELK1 等靶向位点来促进平滑肌分化并抑制增殖^[23]。另有实验研究发现,血管损伤能够快速降低 VSMC 中 miR-145 的表达,而相应增加的靶向基因不是 Klf4 而是 Klf5,增加的 Klf5 抑制血管平滑肌分化,促进平滑肌增殖,并导致新生内膜损伤的加重^[24]。最新一项研究发现,miR-143 还可能通过靶向蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)促进细胞凋亡来破坏 VSMC 的稳态,参与控制细胞骨架动力学和平滑肌细胞对损伤的反应^[25]。

2.2 miRNA 与血管内皮及血管炎症反应

血管内皮细胞在血管生理过程中扮演重要角色,它具有屏障功能,能保持血管完整性和渗透性,参与调节血管张力、免疫反应和炎症等。血管炎症通过局部产生组织炎症反应,打破主动脉壁的稳态,促进 ECM 降解和 VSMC 凋亡。二者稳态被破坏均能影响 AD 形成^[26-27]。

2.2.1 miR-126 miR-126 是一种具有血管内皮细胞特异性的 miRNA,它在内皮细胞中含量高,在血管生成和血管炎症中起重要作用。在敲除 miR-126 的斑马鱼胚胎发育过程中发现,缺失 miR-126 的胚胎血管发育不完善,血管渗透严重;同时 miR-126 的表达缺失会加重血管炎症反应导致的动脉粥

样硬化。研究发现 miR-126 通过限制靶基因 Spred-1 和 Pik3R 的表达,参与血管内皮细胞生成和炎症反应的过程。在经过氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)处理的血管内皮细胞中 miR-126 明显下降;深入研究发现 miR-126 可能通过影响细胞黏附分子 1 的表达抑制血管炎症的进展^[26-27]。

2.2.2 miR-155 miR-155 是维持细胞内稳态的一种多功能调控因子,它可以调控细胞分化、免疫、炎症、病毒感染和心血管疾病等多种病理生理途径。另外有研究^[28]报道指出,在小鼠原代单核巨噬细胞(RAW264.7)和 ox-LDL 刺激的细胞实验中,通过增加 ox-LDL 浓度发现 miR-155 表达增加,白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等炎症因子水平上升,表明 miR-155 在血管炎症过程中扮演重要角色;实验发现 miR-155 下调细胞因子信号转导抑制分子 1(suppressor of cytokine signaling, SOCS1)的表达,增加了磷酸化的转录激活因子和 PDCD4 的表达,从而促进了炎症介质的生成,参与 AD 的发病^[28]。

2.2.3 miR-181b miR-181b 是血管炎症反应过程中另一个重要因子,在炎症导致动脉粥样硬化患者中发现 miR-181b 表达水平显著降低。An 等^[29]的研究发现,miR-181b 可能与巨噬细胞调节相关,它直接针对下游 Notch1 受体,调节巨噬细胞 M1/M2 表型,激活促炎症因子,参与炎症反应。Liu 等^[30]研究发现,miR-181b 靶向 PP2A/Sp-1 位点,抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)通路活性,下调表皮生长因子受体依赖的 VCAM-1、TNF- α 等炎症因子来延缓炎症进展;同时 miR-181b 也通过调节 B 细胞表型来参与炎症。miR-181b 通过下游靶基因 5-羟色胺受体 6 可直接抑制环磷酸腺苷信号通路,影响蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)表达来调控 NF- κ B 信号通路,促进炎症因子 IL-8、IL-1 β 等释放,导致炎症发生来参与 AD 发病^[11]。

2.3 miRNA 与细胞外基质

主动脉中层由平滑肌细胞和 ECM 组成,ECM 又分为弹性蛋白、胶原蛋白及纤维蛋白等。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是 ECM 的溶解酶。当 MMP 活性增高时降解 ECM,将破坏血管稳态及结构。有研究发现多种 miRNA 影响 MMP 的表达来参与 AD 的发病^[31-33]。

早期研究^[32]发现 miR-29 在心肌梗死的胶原蛋白纤维化过程中发挥作用,通过下调体内的 miR-29 会诱导胶原蛋白的表达,反之若过度表达成纤维细

胞中 miR-29 则降低了胶原蛋白的表达。进一步研究发现,将细胞暴露在 miR-29 环境中 3 天,发现 ECM 的 I 型胶原蛋白(COL1A1、COL1A2)、III 型胶原蛋白(COL3A1)等表达下降,但下降幅度不大,表明 miR-29 对于胶原蛋白表达有负性调控作用但不是唯一影响因素。有研究^[33]发现 miR-29 能够影响 TGF- β /Smad 信号通路,在敲除小鼠 miR-29 实验中发现 TGF- β /Smad 信号通路水平明显上调,胶原蛋白水平上升,而过表达的 miR-29 则能够减少 Smad-3 介导的细胞质基质聚集,引起主动脉稳态破坏,导致 AD 发病。最近的一项研究发现,通过筛查 AD 患者和正常人对照组筛选发现,miR-320d 和 miR-582 也可以通过抑制下游位点 TP53 调节细胞凋亡抑制剂 1 来增强 TNF- α 介导的细胞凋亡过程,AD 患者的 COL1A1 表达明显下调而分泌性磷蛋白 1 有所上升;miR-320d 和 miR-582 通过调控 ECM 信号通路参与 AD 发病^[12]。还有一些报道指出,miR-195、miR-205、miR-146b-5p 等也可能通过影响 TGF- β 信号通路调节 ECM 来参与 AD 的发病^[31,34],但相关作用靶点及影响机制还需要更进一步的研究证实。

3 小结与展望

迄今为止 miRNA 的国内外研究开展很全面,但真正在 AD 或其他心血管疾病中取得专家共识性的 miRNA 却极少,可能 AD 发病尚存在其他关键机制尚未探索到,准确诊断甚至预防主动脉疾病还需要更多深入研究。最新一些与 AD 相关的 miRNA 研究有新的突破,一些关于 miRNA 诊断 AD 的研究也有积极的成果,今后是不是可以通过筛查特定单个或者多个 miRNA 作为 AD 诊断或辅助诊断的一种方式,利用 miRNA 制作对应的分子标记物或靶向基因来诊断 AD,甚至通过制作 miRNA 补充制剂来调节对应蛋白信号通路达到治疗或者预防 AD 的目的,这些都是未来研究的重点。

[参考文献]

- [1] LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(2): 103-113.
- [2] 邹帅,杨建安,刘银河. 主动脉夹层相关蛋白及信号通路研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 536-540.
- [3] Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5'UTR as in the 3'UTR [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(23): 9667-9672.
- [4] Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón C. MicroRNA: key gene ex-

- pression regulators[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(6): 1516-1523.
- [5] 王晓菲, 张红明, 李晓燕. 微小 RNA-1 在心血管疾病中的研究进展及作用机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(8): 880-882.
- [6] Xu Z, Wang Q, Pan J, et al. Characterization of serum miRNAs as molecular biomarkers for acute Stanford type A aortic dissection diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13659.
- [7] Pahl MC, Derr K, Gäbel G, et al. MicroRNA expression signature in human abdominal aortic aneurysms[J]. *BMC Med Genomics*, 2012, 5(1): 25-25.
- [8] Liao M, Zou S, Weng J, et al. A microRNA profile comparison between thoracic aortic dissection and normal thoracic aorta indicates the potential role of microRNAs in contributing to thoracic aortic dissection pathogenesis[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(5): 1341-1349.
- [9] Wang XJ, Huang B, Yang YM, et al. Differential expression of microRNAs in aortic tissue and plasma in patients with acute aortic dissection[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(6): 655-661.
- [10] Wang L, Zhang S, Xu Z, et al. The diagnostic value of microRNA-4787-5p and microRNA-4306 in patients with acute aortic dissection[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5138-5149.
- [11] 邹帅. 主动脉夹层 Stanford A 型 microRNA 的表达及调控机制分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2015: 1-43.
- [12] Shen H, Lu S, Dong L, et al. hsa-miR-320d and hsa-miR-582, miRNA biomarkers of aortic dissection regulate apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(5): 275-282.
- [13] 刘银河, 杨建安, 杨璐. 血浆 miRNA-21 作为急性主动脉夹层分子标记物的初步探索[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5): 421-425.
- [14] 彭源, 杨建安, 刘银河, 等. 主动脉夹层的病因学研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2014, 12(5): 454-457.
- [15] Wang M, Li W, Chang GQ, et al. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 2044-2053.
- [16] Tao SJ, Bo H, Yan QH, et al. Mechanical stretch modulates microRNA 21 expression, participating in proliferation and apoptosis in cultured human aortic smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47657.
- [17] Li Y, Yan L, Zhang W, et al. MicroRNA-21 inhibits platelet-derived growth factor-induced human aortic vascular smooth muscle cell proliferation and migration through targeting activator protein-1[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(5): 507-516.
- [18] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4): 1035-1043.
- [19] Koga K, Yokoi H, Mori K, et al. MicroRNA-26a inhibits TGF- β -induced extracellular matrix protein expression in podocytes by targeting CTGF and is downregulated in diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(9): 2169-2180.
- [20] Tang Y, Yu S, Liu Y, et al. MicroRNA-124 controls human vascular smooth muscle cell phenotypic switch via Sp1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313: H641-H649.
- [21] Wang D, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2013, 114(1): 67.
- [22] 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[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 476-487.
- [23] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. *Nature*, 2009, 460(2): 350-356.
- [24] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2009, 105(2): 158-166.
- [25] Hong H, Tao T, Chen S, et al. MicroRNA-143 promotes cardiac ischemia-mediated mitochondrial impairment by the inhibition of protein kinase cepsilon[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(6): 60.
- [26] Yuan X, Chen J, Dai M. Paeonol promotes microRNA-126 expression to inhibit monocyte adhesion to ox-LDL-injured vascular endothelial cells and block the activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1871-1878.
- [27] Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P, et al. MicroRNA-126, -145, and -155: a therapeutic triad in atherosclerosis? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3): 449-454.
- [28] Jinshan Y, Ruiwei G, Yankun S, et al. MiR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-14.
- [29] An TH, He QW, Xia YP, et al. MiR-181b antagonizes atherosclerotic plaque vulnerability through modulating macrophage polarization by directly targeting Notch1[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 54(8): 1-13.
- [30] Liu YS, Lin HY, Lai SW, et al. MiR-181b modulates EGFR-dependent VCAM-1 expression and monocyte adhesion in glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(35): 5006-5022.
- [31] Duan Y, Chen Q. TGF- β 1 regulating miR-205/miR-195 expression affects the TGF- β signal pathway by respectively targeting SMAD2/SMAD7[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 1837-1844.
- [32] Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 13027-13032.
- [33] Xiao-Ming M, Ming-Kuen TP, Jun L, et al. TGF- β 2/Smad signaling in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 1-8.
- [34] 胡孜阳, 罗建方, 钟诗龙, 等. 应用基因芯片初步分析主动脉夹层与正常主动脉微小 RNA 的差异表达[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 406-410.

(此文编辑 曾学清)