

## miR-320 通过下调 SRY 相关高迁移率族蛋白 4 的表达抑制人脐静脉内皮细胞内皮间质转化

肖晨, 陈金娜, 章舒蕾, 危当恒

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] miR-320; 人脐静脉内皮细胞; 内皮间质转化; SRY 相关高迁移率族蛋白 4

[摘要] 目的 探讨 miR-320 对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)内皮间质转化(EndMT)的影响及其调控机制。方法 用 miR-320 mimics 或 miR-320 inhibitor 处理 HUVEC。Western blot 检测内皮细胞标记物血小板内皮细胞黏附分子 1(CD31)、血管内皮钙黏蛋白(VE-Cadherin)及间质细胞标记物  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、波形蛋白(Vimentin)的表达;划痕实验、Transwell 实验检测 miR-320 对 HUVEC 迁移的影响;罗丹明鬼笔环肽染色检测 miR-320 对 HUVEC 细胞骨架的影响;噻唑蓝法检测细胞增殖;流式细胞仪检测细胞周期;Western blot 检测 miR-320 对 SRY 相关高迁移率族蛋白 4(SOX4)表达的影响。结果 miR-320 mimics 上调 HUVEC 的 VE-Cadherin、CD31 表达,下调 Vimentin、 $\alpha$ -SMA 表达;miR-320 mimics 使 HUVEC 细胞骨架微丝变细,应力纤维减少,细胞迁移能力减弱,但增殖能力无明显改变。miR-320 inhibitor 下调 HUVEC 的 VE-Cadherin、CD31 表达,上调 Vimentin、 $\alpha$ -SMA 表达;miR-320 inhibitor 使 HUVEC 微丝增粗,应力纤维增多,细胞迁移能力增强。miR-320 mimics 下调 SOX4 的表达,miR-320 inhibitor 上调 SOX4 的表达。结论 miR-320 通过下调 SOX4 的表达抑制 HUVEC 的 EndMT。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

### miR-320 inhibits endothelial-mesenchymal transition of human umbilical vein endothelial cells by down-regulating the expression of SRY-related high mobility group protein 4

XIAO Chen, CHEN Jinna, ZHANG Shulei, WEI Dangheng

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] miR-320; human umbilical vein endothelial cell; endothelial-mesenchymal transition; SRY-related high mobility group protein 4

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of miR-320 on endothelial-mesenchymal transition (EndMT) of human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) and its regulatory mechanism. **Methods** HUVECs were treated with miR-320 mimics or miR-320 inhibitor. Western blot was used to detect the expressions of endothelial cell markers platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) and vascular endothelial cadherin (VE-Cadherin), and the expressions of mesenchymal cell markers  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) and Vimentin. Scratch test and Transwell experiment were used to detect the effect of miR-320 on HUVEC migration. The effect of miR-320 on cytoskeleton of HUVEC was detected by Rhodamine phalloidin staining. Cell proliferation was detected by methyl thiazolyl tetrazolium method and cell cycle was

[收稿日期] 2020-09-07

[修回日期] 2020-10-22

[基金项目] 国家自然科学基金(31670962);湖南省卫健委临床重大专项(20200011-1003);湖南省大学生创新创业训练计划项目(S201910555137)

[作者简介] 肖晨,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail 为 709159504@qq.com。通信作者 危当恒,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础,E-mail 为 759353094@qq.com。

detected by flow cytometry. Western blot was used to detect the effect of miR-320 on the expression of SRY-related high mobility group protein 4 (SOX4). **Results** miR-320 mimics up-regulated the expressions of VE-Cadherin and CD31, and down-regulated the expressions of Vimentin and  $\alpha$ -SMA in HUVEC. miR-320 mimics made HUVEC cytoskeleton microfilaments thinner, stress fibers decreased, cell migration ability weakened, but the proliferation ability did not change significantly. miR-320 inhibitor down-regulated the expressions of VE-Cadherin and CD31, and up-regulated the expressions of Vimentin and  $\alpha$ -SMA in HUVEC. miR-320 inhibitor made HUVEC microfilaments thicker, stress fibers increased and cell migration ability enhanced. miR-320 mimics down-regulated SOX4 expression, and miR-320 inhibitor up-regulated SOX4 expression. **Conclusion** miR-320 inhibits EndMT of HUVEC by down-regulating SOX4 expression.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心血管疾病严重危害人类健康,血管内皮细胞功能损伤及功能障碍是 As 的重要环节。血管内皮细胞可以向间质细胞转变,即内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT),参与 As 病变的发生、发展进程<sup>[1]</sup>,抑制 EndMT 将延缓 As 的形成和发展。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是高度保守的小分子非编码 RNA,长度大约 22 个核苷酸,通过与靶基因的 mRNA 5' 非翻译区结合调节其靶基因的表达<sup>[2]</sup>。近年来的研究表明 miRNA 通过调控 EndMT,进而影响 As 病变的形成和发展<sup>[3]</sup>。miR-142-3p 通过靶向转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad 途径抑制高糖诱导的人主动脉内皮细胞 EndMT<sup>[4]</sup>。miR-449a 增强间质细胞标志物的表达,诱导细胞增殖和内皮细胞迁移,调节 E-钙黏蛋白与脂筏介导的脂联素受体 2 之间的相互作用,诱导 EndMT,促进 As<sup>[5]</sup>。miR-320 为肿瘤抑制 miRNA,可抑制肿瘤细胞的增殖和迁移以及肿瘤的生长<sup>[6]</sup>。Feng 等<sup>[7]</sup>发现高糖下调人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)中 miR-320 的表达,上调内皮素 1、血管内皮生长因子和纤连蛋白的表达。发育相关转录因子 SRY 相关高迁移率族蛋白 4(SRY-related high mobility group protein 4, SOX4)在多种肿瘤中表达上调,促肿瘤细胞存活、迁移和侵袭,是上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)关键的调控分子。在本研究中,我们将探讨 miR-320 对 EndMT 的影响及与 SOX4 表达间的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

HUVEC 购于中国科学院上海生物化学与细胞

生物学研究所细胞中心。miR-320 mimics、miR-320 mimics 对照、miR-320 inhibitor、miR-320 inhibitor 对照购于广州锐博公司。DMEM 高糖培养基购于 Hyclone 公司(美国),南美胎牛血清购于 Gibco 公司(美国)。十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶配制试剂盒购于北京康为世纪生物科技有限公司。 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)多克隆抗体、血小板内皮细胞黏附分子 1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)单克隆抗体购于 Proteintech 公司(美国),SOX4 单克隆抗体购于 Affinity 公司(美国)。

### 1.2 HUVEC 培养与 miR-320 转染

将状态良好的  $1 \times 10^5$  HUVEC 细胞悬液加入 6 孔板中,使其贴壁培养 24 h,使转染时的细胞密度达到 30% ~ 50%。根据说明书用无酶水按一定比例稀释 miR-320 mimics 或 miR-320 inhibitor,将一定量的 miR-320 mimics 或 miR-320 inhibitor 与转染试剂混合,激活,加入配好的 miR-320[感染复数(multiplicity of infection, MOI) = 50; 50 nmol/L]到无双抗的细胞培养液中,37 °C 孵育。加入转染稀释液 24 h 后,更换培养基,用含有 5 mg/L 聚凝胺的 1 mL 完全培养基替换原培养基。转染后 48 h,进行实验。

### 1.3 Western blot 检测

收集细胞,加入裂解液,置于冰上裂解 30 min,收集裂解液,4 °C,12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,BCA 法测定样品蛋白的含量。聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转膜,用 5% 脱脂牛奶室温下封闭 2 h 后孵育血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-Cadherin)(1 : 1 000)、CD31(1 : 2 000)、 $\alpha$ -SMA(1 : 500)、波形蛋白(Vimentin)(1 : 2 000)和 GAPDH(1 : 2 000)单克隆抗体 4 °C 过夜,Tris 缓冲盐溶液(tris-buffered saline tween-20, TBST)漂洗 10 min,孵育相应二抗 2 h, TBST 漂洗 3 次,每次

10 min, 加入电化学发光法 (electro-chemi-luminescence, ECL) 显影液, 化学发光成像系统仪记录、保存、分析结果。

#### 1.4 Transwell 实验检测 HUVEC 迁移

在 24 孔板里加入 300  $\mu\text{L}$  含 15% 胎牛血清的培养基, 将 Transwell 小室轻轻放入 24 孔板里, 将一定浓度的细胞悬液加入 Transwell 小室的上室面, 放入培养箱孵育 24 h。室温下将 Transwell 小室晾干后, 4% 甲醛固定小室上的细胞 15 min, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered solution, PBS) 洗 3 次, 每次 15 min, 结晶紫液染色 30 min 后, 用 PBS 将多余的结晶紫液洗去, 甩干, 取下小室的膜, 甘油封片, 照相, 保存并分析结果。

#### 1.5 划痕实验

转染 24 h 后, 用 10  $\mu\text{L}$  的移液枪吸头进行均匀直线划痕。PBS 清洗, 去除划下的细胞及其他杂质, 显微镜下观察, 拍照保存。弃去 PBS, 加入低浓度或无血清培养基, 继续培养孵育 24 h。弃去培养基, 用 PBS 清洗, 在显微镜下观察, 拍照保存。

#### 1.6 罗丹明鬼笔环肽染色

弃去培养液, PBS 清洗细胞, 用 4% 甲醛溶液将细胞固定 15 min, PBS 洗细胞 3 次, 每次 5 min, 0.01% Triton X-100 对细胞进行透膜处理 15 min, PBS 洗 3 次, 每次 5 min。每孔加入 200  $\mu\text{L}$  的罗丹明鬼笔环肽染色液, 湿盒避光孵育 30 min。加入 200  $\mu\text{L}$  的 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 溶液, 复染 10 min。在荧光显微镜下观察染色结果。

#### 1.7 MTT 检测 HUVEC 增殖

将生长状态良好的细胞制备成细胞悬液, 在 96 孔板中加入 HUVEC 悬液 100  $\mu\text{L}$ /孔 (约  $1 \times 10^4$ ), 放入 37  $^{\circ}\text{C}$  的  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 24 h。加入适宜浓度的 miR mimics 或 miR inhibitor 转染 48 h。每孔加 50  $\mu\text{L}$  的噻唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT), 在细胞培养箱中孵育 4 h。吸出孔板里的上清液, 每孔加 150  $\mu\text{L}$  二甲基亚砷, 用摇床使其混匀, 促进甲臞溶解。酶标仪在 490 nm 或 550 nm 波长处检测每孔光密度, 分析结果。

#### 1.8 细胞周期检测

收集细胞, 加入 500  $\mu\text{L}$  预冷的 70% 乙醇, 固定 2 h, 弃去固定液, PBS 清洗细胞, 离心后加入制备好的 500  $\mu\text{L}$  染色工作液, 避光孵育 45 min, 流式细胞

仪检测 (激发波长 488 nm)。

#### 1.9 统计学方法

所有的实验数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示。使用 GraphPad Prism 8、Image J、SPSS 统计软件进行数据分析, 用方差分析及  $t$  检验分析组间差异,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 miR-320 对 EndMT 标记物表达的影响

采用 Western blot 检测 miR-320 对 HUVEC EndMT 标记物表达的影响, 结果表明 miR-320 mimics 明显上调内皮细胞标记物 CD31、VE-Cadherin 的表达 (图 1A、B), 而下调间质细胞标记物 Vimentin、 $\alpha$ -SMA 的表达 (图 1C、D)。miR-320 inhibitor 明显下调 CD31、VE-Cadherin 的表达 (图 1E、F), 而上调 Vimentin、 $\alpha$ -SMA 的表达 (图 1G、H) ( $P < 0.05$ )。

#### 2.2 miR-320 对 HUVEC 细胞骨架的影响

细胞骨架重排与 EndMT 密切相关, 我们采用罗丹明鬼笔环肽染色观察 miR-320 对血管内皮细胞骨架的影响。结果表明 miR-320 mimics 组血管内皮细胞骨架发生改变, 微丝增加 (图 2A); miR-320 inhibitor 组微丝粗大, 应力纤维增加 (图 2B)。

#### 2.3 miR-320 对 HUVEC 迁移的影响

为了进一步探讨 miR-320 对血管内皮细胞 EndMT 的影响, 首先, 采用划痕实验观察 miR-320 mimics 及 miR-320 inhibitor 对 HUVEC 迁移的影响。结果表明 miR-320 mimics 抑制 HUVEC 迁移 (图 3A、B), 而 miR-320 inhibitor 促进 HUVEC 迁移 (图 3C、D)。

随后, 采用 Transwell 实验观察 miR-320 对血管内皮细胞迁移能力的影响。结果显示: 与 miR-320 mimics control 组相比, miR-320 mimics 组血管内皮细胞迁移数量明显减少 (图 4A、B); 与 miR-320 inhibitor control 组相比, miR-320 inhibitor 组血管内皮细胞迁移数量明显增多 (图 4C、D)。结合划痕实验, 均提示抑制 miR-320 可以促血管内皮细胞迁移。

#### 2.4 miR-320 对 HUVEC 增殖的影响

MTT 法检测 miR-320 对 HUVEC 增殖的影响, 结果表明 miR-320 mimics 及 miR-320 inhibitor 对血管内皮细胞增殖无明显影响 (图 5A、B)。

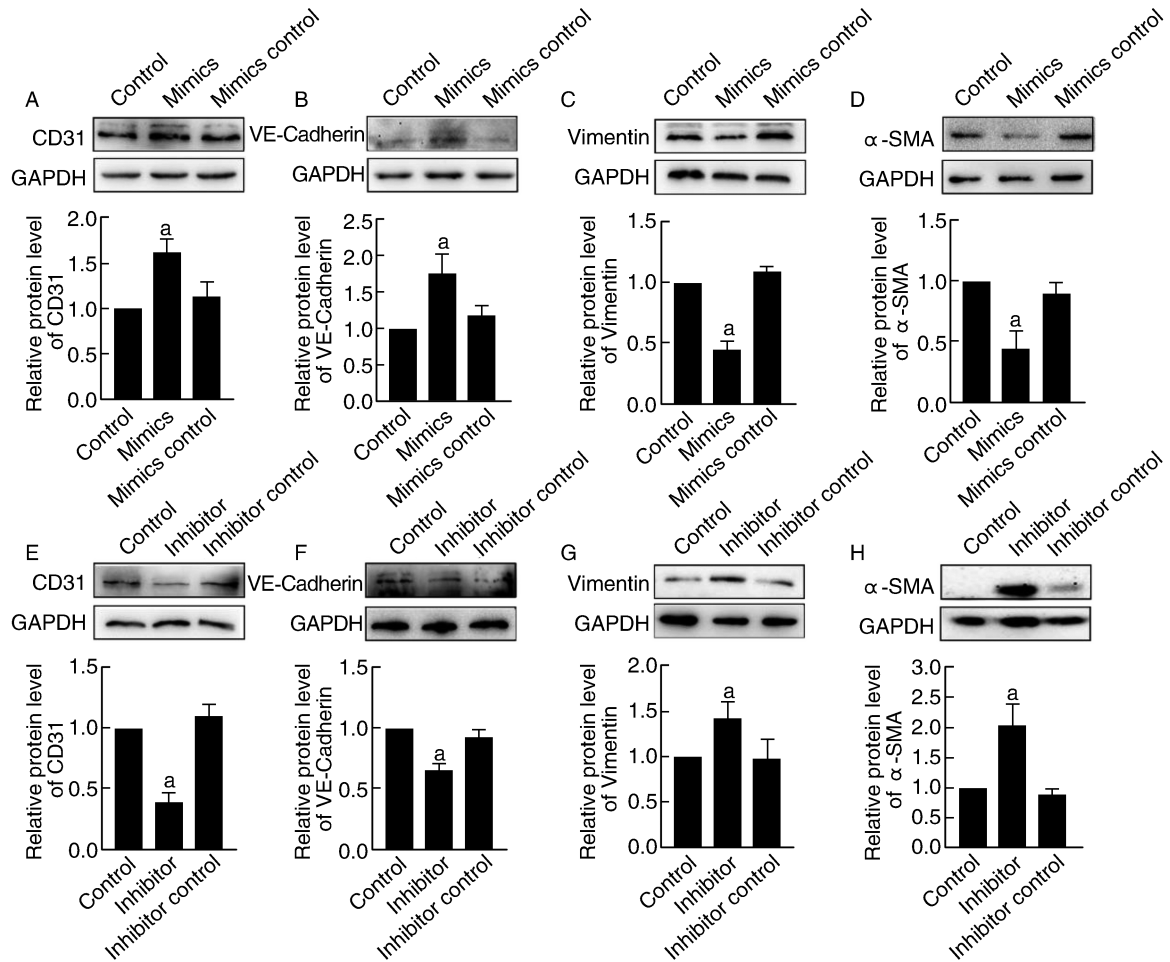


图 1. miR-320 对 HUVEC EndMT 标记物表达的影响 ( $n=3$ )

A、B、C、D 为 miR-320 mimics 上调 HUVEC 中 CD31 和 VE-Cadherin 的表达, 下调 Vimentin 和  $\alpha$ -SMA 的表达; a 为  $P<0.05$ , 与 Mimics control 组比较。E、F、G、H 为 miR-320 inhibitor 下调 HUVEC 中 CD31 和 VE-Cadherin 的表达, 上调 Vimentin 和  $\alpha$ -SMA 的表达; a 为  $P<0.05$ , 与 Inhibitor control 组比较。

Figure 1. Effect of miR-320 on the expression of EndMT markers in HUVEC ( $n=3$ )

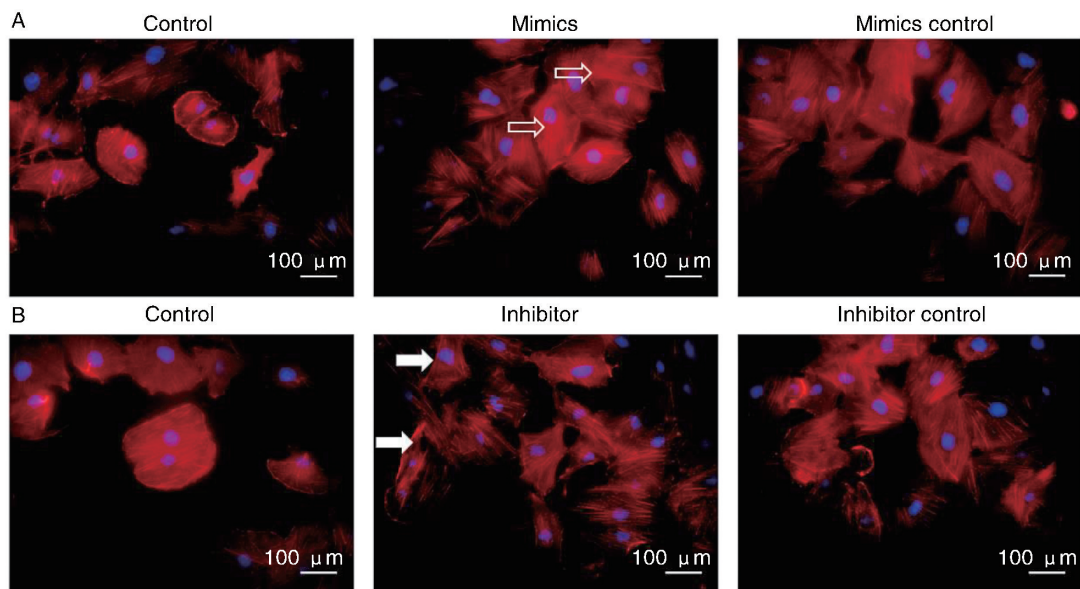


图 2. miR-320 对 HUVEC 细胞骨架的影响

A 为 miR-320 mimics 对 HUVEC 细胞骨架的影响; B 为 miR-320 inhibitor 对 HUVEC 细胞骨架的影响。空心箭头表示微丝, 实心箭头表示应力纤维。

Figure 2. Effect of miR-320 on the cytoskeleton of HUVEC



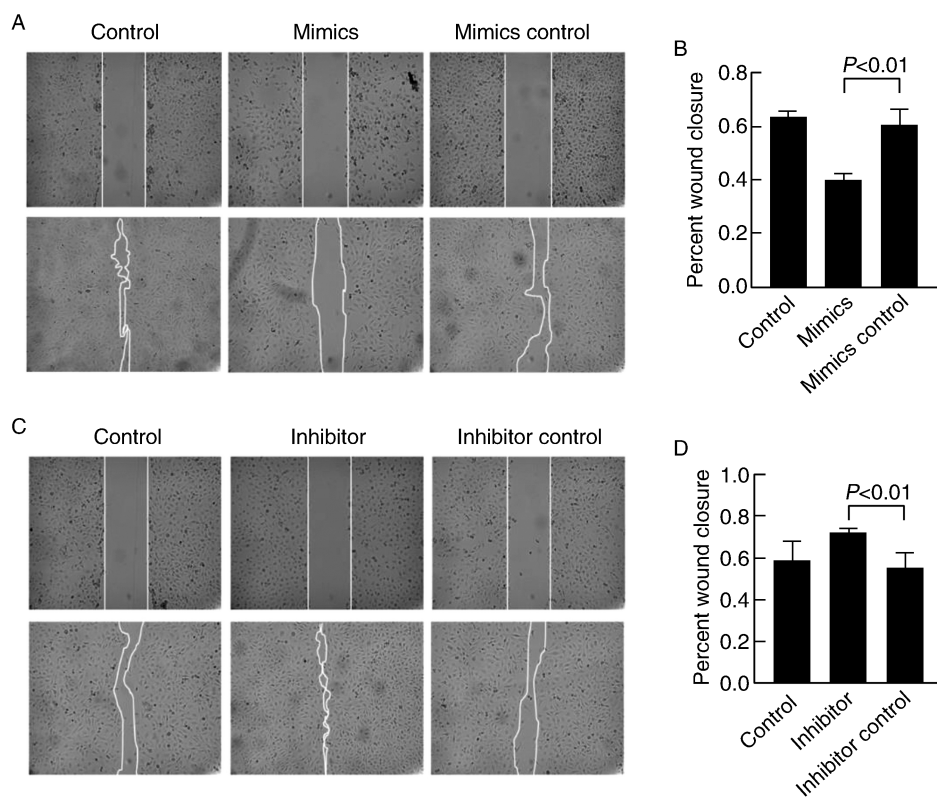


图 3. 划痕实验检测 miR-320 对 HUVEC 迁移的影响 ( $n=3$ )  
左边图像放大倍数为 10 倍。A 为 miR-320 mimics 划痕实验图;B 为 miR-320 mimics 划痕实验统计图。  
C 为 miR-320 inhibitor 划痕实验图;D 为 miR-320 inhibitor 划痕实验统计图。  
Figure 3. Effect of miR-320 on the migration of HUVEC detected by scratch test ( $n=3$ )

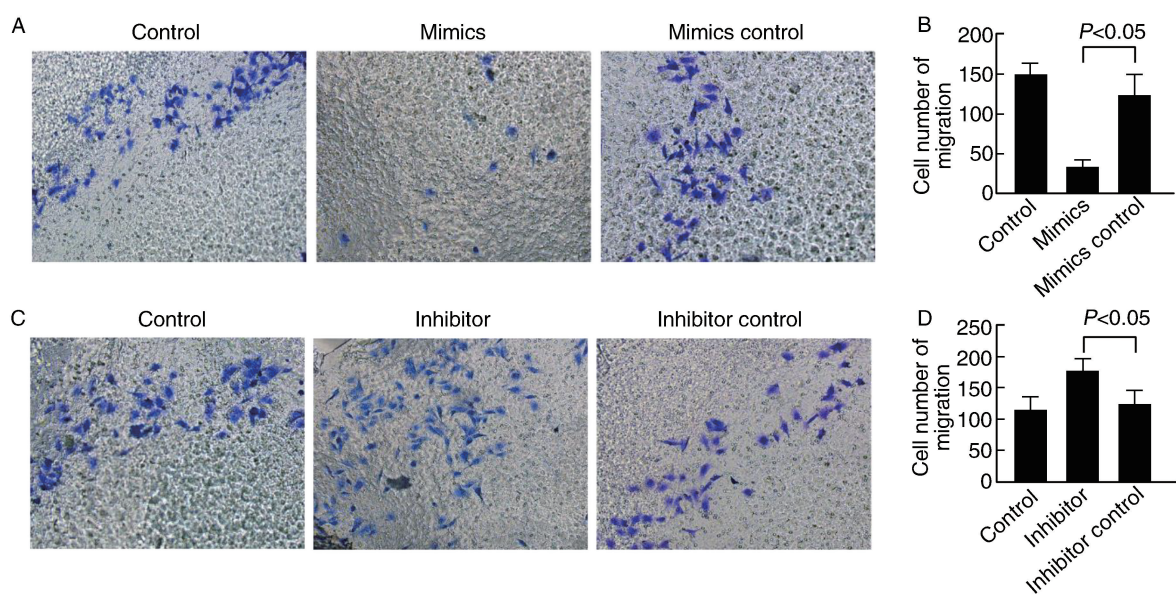


图 4. Transwell 实验检测 miR-320 对 HUVEC 迁移的影响 ( $n=3$ )  
左边图像放大倍数为 200 倍。A 为 miR-320 mimics 的 Transwell 实验图;B 为 miR-320 mimics 的 Transwell 实验统计图。  
C 为 miR-320 inhibitor 的 Transwell 实验图;D 为 miR-320 inhibitor 的 Transwell 实验统计图。  
Figure 4. Effect of miR-320 on the migration of HUVEC detected by Transwell experiment ( $n=3$ )

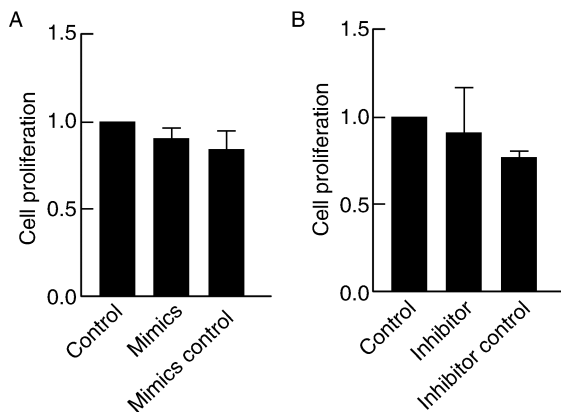


图 5. miR-320 对 HUVEC 增殖的影响( $n=3$ )

A 为 miR-320 mimics 对 HUVEC 增殖的影响;

B 为 miR-320 inhibitor 对 HUVEC 增殖的影响。

Figure 5. Effect of miR-320 on the proliferation of HUVEC ( $n=3$ )

## 2.5 miR-320 对 HUVEC 细胞周期的影响

为了进一步证实 miR-320 mimics 及 miR-320 inhibitor 对 HUVEC 增殖的影响,采用流式细胞术检测细胞周期,结果显示:miR-320 mimics 及 miR-320 inhibitor 对 HUVEC 的细胞周期无明显影响(图 6A、B)。

## 2.6 miR-320 下调 SOX4 的表达

SOX4 能稳定胞内  $\beta$ -连环蛋白,促进  $\beta$ -连环蛋白核转位与 T 细胞因子/淋巴增强因子结合形成复合物,进而异常激活 Wnt 信号通路,在调节 EMT 过程中起着关键作用。Western blot 检测结果表明,miR-320 mimics 下调 SOX4 蛋白的表达(图 7A),miR-320 inhibitor 上调 SOX4 蛋白的表达(图 7B),提示 miR-320 可能通过下调 SOX4 的表达促 HUVEC 内皮间质转化。

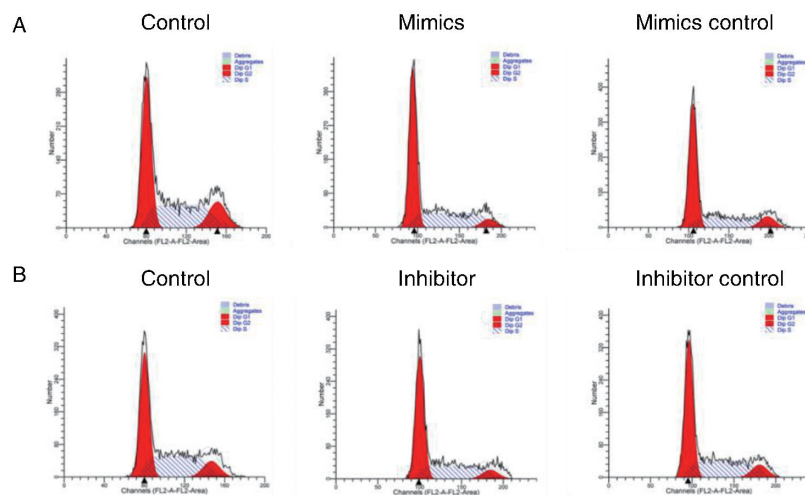


图 6. miR-320 对 HUVEC 细胞周期的影响

A 为 miR-320 mimics 的流式细胞图;B 为 miR-320 inhibitor 的流式细胞图。

Figure 6. Effect of miR-320 on the cell cycle of HUVEC

## 3 讨论

EndMT 是内皮细胞向间质细胞转化的生物学过程,参与多种生理以及病理过程,如心脏发育、心瓣膜和肾脏纤维化、静脉狭窄、移植体重塑以及癌症<sup>[8]</sup>。EndMT 过程中内皮细胞标记物表达降低,而间质细胞标记物表达上调,且细胞间紧密连接被破坏,细胞骨架重组,增殖和迁移特性增强,细胞外基质合成以及沉积增加<sup>[9]</sup>。Suzuki 等<sup>[10]</sup>应用谱系追踪技术以及单细胞显像技术发现 As 斑块中 3% ~ 9% 细胞来源于内皮细胞,并且 EndMT 的程度与斑块的不稳定性相关。寻找干预 EndMT 的策略以及

干预靶点可能为 As 的有效防治提供新的策略和靶点。在本实验中我们发现 miR-320 mimics 处理的 HUVEC 内皮细胞标记物 CD31 和 VE-Cadherin 表达上调,间质细胞标记物  $\alpha$ -SMA 和 Vimentin 表达下调,而 miR-320 inhibitor 处理的 HUVEC 其 CD31 和 VE-Cadherin 表达下调, $\alpha$ -SMA 和 Vimentin 表达上调,这些结果表明 miR-320 抑制 HUVEC 的 EndMT。

研究表明 EndMT 过程中内皮细胞失去极性和细胞间接触,并经历细胞骨架重构<sup>[11]</sup>。EndMT 重要的诱导分子 TGF- $\beta$  提高血管内皮细胞 F-肌动蛋白的水平,并增加内皮细胞单层的通透性。我们的结果表明 miR-320 mimics 处理的血管内皮细胞微丝

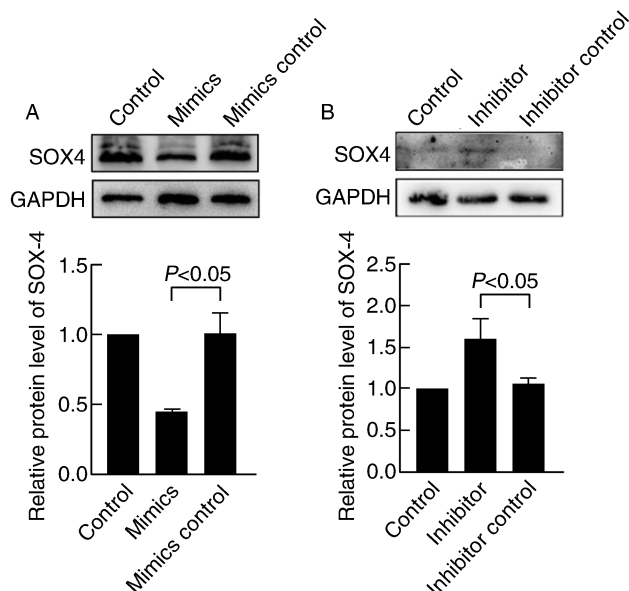


图 7. miR-320 对 HUVEC 中 SOX4 蛋白表达的影响 ( $n=3$ )

A 为 miR-320 mimics 下调 SOX4 的表达;

B 为 miR-320 inhibitor 上调 SOX4 的表达。

Figure 7. Effect of miR-320 on SOX4 protein expression in HUVEC ( $n=3$ )

增加,而 miR-320 inhibitor 处理的血管内皮细胞应力纤维形成增加,这些结果表明 miR-320 通过调节血管内皮细胞的细胞骨架重排,从而促 EndMT。

Zhang 等<sup>[11]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 通过 UCA1/miR-455/ZEB1 途径诱导 EndMT,促 HUVEC 增殖、迁移和管样结构形成。而在我们的实验中,miR-320 mimics 抑制 EndMT 且抑制 HUVEC 的迁移,miR-320 inhibitor 促 EndMT 且促 HUVEC 的迁移,这与文献报道相一致。杨桂花等<sup>[12]</sup>发现过表达 miR-320 可以抑制 K562 细胞的增殖,但在本实验中 miR-320 mimics 和 miR-320 inhibitor 均对 HUVEC 的增殖无明显影响,其机制尚不清楚。

SOX4 为重要的转录调控因子,在个体、组织和器官系统发育和细胞命运决定中发挥着重要作用。SOX4 增强食道肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,促进前列腺细胞上皮间质转化,并且是上皮间质转化的重要调节分子<sup>[13]</sup>。SOX4 的下调抑制细胞迁移、集落形成、EMT 以及肿瘤形成。我们的结果表明 SOX4 为 miR-320 的下游靶基因,miR-320 mimics 下调 SOX4 的表达,而 miR-320 inhibitor 上调 SOX4 的表达,提示 miR-320 可能通过抑制 SOX4 的表达从而抑制 EndMT。

综上所述,miR-320 抑制血管内皮细胞 EndMT,

其机制可能与下调 SOX4 的表达相关,上调 miR-320 的表达或者抑制 SOX4 的表达将可能有益于 As 的防治。

#### [参考文献]

- [1] Souilhol C, Harmsen MC, Evans PC, et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 565-577.
- [2] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 203-222.
- [3] Hulshoff MS, Xu X, Krenning G, et al. Epigenetic regulation of endothelial-to-mesenchymal transition in chronic heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): 1986-1996.
- [4] Zhu GH, Li R, Zeng Y, et al. MicroRNA-142-3p inhibits high-glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition through targeting TGF- $\beta$ 1/Smad pathway in primary human aortic endothelial cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(3): 1208-1217.
- [5] Jiang L, Hao C, Li Z, et al. miR-449a induces EndMT, promotes the development of atherosclerosis by targeting the interaction between AdipoR2 and E-cadherin in lipid rafts[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2293-2304.
- [6] Zhu H, Jiang X, Zhou X, et al. Neuropilin-1 regulated by miR-320 contributes to the growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells[J]. Liver Int, 2018, 38(1): 125-135.
- [7] Feng B, Chakrabarti S. miR-320 regulates glucose-induced gene expression in diabetes[J]. ISRN Endocrinol, 2012, 2012: 549875.
- [8] Helmke A, Casper J, Nordlohne J, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition shapes the atherosclerotic plaque and modulates macrophage function[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2278-2289.
- [9] Evrard SM, Lecce L, Michelis KC, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11853.
- [10] Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, et al. Isolation and characterization of endothelial-to-mesenchymal transition cells in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(1): L118-L126.
- [11] Zhang Y, Fan K, Xu X, et al. The TGF- $\beta$ 1 induces the endothelial-to-mesenchymal transition via the UCA1/miR-455/ZEB1 regulatory axis in human umbilical vein endothelial cells[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(7): 1264-1273.
- [12] 杨桂花, 赵旭宏, 张春霞. miR-320 调节人慢性髓系白血病细胞系 K562 的增殖[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(6): 855-859.
- [13] Wu X, Xin Z, Zou Z, et al. SRY-related high-mobility-group box 4: Crucial regulators of the EMT in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2019, S1044-579X(18): 30144-30145.

(此文编辑 曾学清)