

本文引用: 徐海强, 宗 圆, 万恒佳, 等. microRNA 对基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的调控及其在主动脉瘤发生发展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 529-534.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0529-06

· 文献综述 ·

microRNA 对基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的调控及其在主动脉瘤发生发展中的作用

徐海强¹, 宗 圆¹, 万恒佳¹, 赵思敏¹, 王 佐¹, 王贵学², 屈顺林¹, 李国华^{1,2}

(1. 南华大学衡阳医学院基础医学院病理生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001; 2. 重庆大学生物工程学院生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆市 400030)

[关键词] 主动脉瘤; microRNA; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] 主动脉瘤(AA)是一种发病率和死亡率都很高的心血管疾病,且发病机制极其复杂。研究证实 microRNA(miRNA)可以调节 AA 的多种病理生理过程,包括炎症、细胞外基质(ECM)重构、血管平滑肌细胞增殖和死亡等。基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是 MMP 蛋白酶家族中的重要成员,同样在 AA 的上述病理生理过程中起着重要作用。近年来发现多种 miRNA 可通过直接或间接的方式调节 AA 中 MMP-2 和 MMP-9 的表达和活性,从而影响 AA 的发生发展。文章主要总结了 miRNA 对 MMP-2、MMP-9 的调控机制及其在 AA 病变中的作用,旨在为 AA 的诊断和治疗提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Role of microRNA in regulating matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in aortic aneurysm

XU Haiqiang¹, ZONG Yuan¹, WAN Hengquan¹, ZHAO Simin¹, WANG Zuo¹, WANG Guixue², QU Shunlin¹, LI Guohua^{1,2}

(1. Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400030, China)

[KEY WORDS] aortic aneurysm; microRNA; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9

[ABSTRACT] Aortic aneurysm (AA) is a cardiovascular disease with high morbidity and mortality. Its pathogenesis is extremely complex. Studies have confirmed that microRNA (miRNA) can regulate numerous pathophysiological processes, including inflammation, extracellular matrix (ECM) remodeling, and vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation and death, in AA. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) are important members of the MMP family, which also play an important role in the pathological process of AA. In recent years, it has been found that a variety of miRNA can directly or indirectly regulate the expression and activity of MMP-2 and MMP-9 in AA, thus affecting the occurrence and development of AA. This paper mainly summarizes the regulatory mechanisms of miRNA on MMP-2, MMP-9 and their roles in the occurrence and development of AA, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of AA.

主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)是一种以主动脉壁不可逆扩张为特征的病理改变,其破裂后致死

率很高。大部分 AA 患者的无症状表现以及诊断的疏漏是它最致命的地方^[1]。虽然开放手术或主动

[收稿日期] 2022-01-17

[修回日期] 2022-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81900424);湖南省教育厅科研项目(20B493);衡阳市科技计划项目(2019yj010683);生物流变科学与技术教育部重点实验室(重庆大学)(CQKLBST-2018-010)

[作者简介] 徐海强,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治,E-mail 为 haiqxu@126.com。通信作者李国华,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化及心肌缺血损伤的病因发病学与防治,E-mail 为 ghli@usc.edu.cn。

脉腔内修补术能在一定程度上降低主动脉破裂的风险,但目前尚缺乏有效的诊断标志物和治疗药物^[2-3]。主动脉炎症细胞浸润、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)失衡和中膜血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)丢失是AA主要发病机制。ECM失衡是AA形成的关键机制之一,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与这一机制密切相关,尤其是MMP-2和MMP-9^[4]。近年研究发现,miRNA(miRNA)可以调控AA中MMP-2和MMP-9的表达及活性,从而影响AA的发生发展。本文主要总结了miRNA对MMP-2、MMP-9的调控机制及其在AA病变中的作用,旨在为AA的诊断和治疗提供新思路。

1 miRNA的生物学特性

miRNA是一类长度约为22 nt的小单链RNA,是已被广泛研究的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)。miRNA的初级转录产物(primary miRNA, pri-miRNA)在核内经核糖核酸酶Ⅲ(ribonuclease Ⅲ, RNase Ⅲ)家族的Drosha酶加工为具有单一发夹结构的miRNA前体(precursor miRNA, pre-miRNA)。pre-miRNA由核膜上的输出蛋白5(exportin 5)转移到胞质中,再经Dicer酶加工剪切成成熟的miRNA。成熟的miRNA通过完全或部分与mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合,降解mRNA或抑制翻译来负向调节靶基因的表达^[5]。因此,miRNA是细胞分化、生长、发育、凋亡等细胞活动的重要调节因子^[6]。研究表明,miRNA或被包裹在微泡、外切体、凋亡小体中,或与RNA结合蛋白(arogonaute 2, Ago2)结合形成Ago2-miRNA复合物,或与脂蛋白形成复合物,保护miRNA免受RNase降解,且在体液中可稳定地检测到,因而可作为一种较为理想的生物标志物^[7]。

2 MMP-2和MMP-9的生物学效应及其调控机制

2.1 MMP-2和MMP-9的生物学效应

MMP是依赖Zn²⁺和Ca²⁺等辅因子的蛋白水解酶家族,参与调节ECM的平衡。MMP通常由局部组织以酶原的形式产生,分泌到细胞外被激活,并与ECM中的相应底物相互作用。MMP-2和MMP-9被认为是MMP家族中降解弹性蛋白和胶原蛋白的

关键成员。MMP-2通常由间充质干细胞源性细胞表达,包括成纤维细胞和VSMC^[8]。在凝血酶或胶原的刺激下,血小板也会分泌大量的MMP-2^[9]。MMP-9主要来源于血小板、巨噬细胞和VSMC,并受大量信号转导途径和转录因子的调节^[10-11]。MMP-2和MMP-9调节ECM的平衡与细胞的多种功能有关,特别是细胞的存活、增殖和迁移等。

2.2 MMP-2和MMP-9的调控机制

MMP-2和MMP-9在多个水平上受到调控。组织型金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP)、炎症因子以及miRNA等内源性物质调控MMP-2和MMP-9的表达与活性。TIMP通常是MMP的主要内源性抑制物。高浓度的TIMP-2抑制MMP-2的活性,而低浓度TIMP-2则诱导其激活。MMP-2前体(progelatinase A, proMMP-2)从细胞质聚集到细胞膜表面,与膜1型(membrane-type 1, MT1)-MMP/TIMP-2复合物结合并转运到膜外,然后被MT1-MMP激活^[12]。游离的MT1-MMP也可以剪切并激活proMMP-2。TIMP-1能抑制大部分的MMP,尤其与proMMP-9和MMP-9亲和力很高^[13]。MMP-2和MMP-9是炎症反应的重要组成部分,受相关炎症因子的影响。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、活化蛋白1(activator protein-1, AP-1)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)均能引起MMP-2和MMP-9的表达上调^[14]。单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)激活ERK1/2和p38 MAPK信号通路增加了人源VSMC(human VSMC, HSMC)中MMP-9的表达,但不影响MMP-2的表达^[15]。此外,miRNA也是MMP-2和MMP-9的重要调控因子。miR-34a-5p直接靶向MMP-2 mRNA的3'-UTR,抑制MMP-2的表达,进而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[16]。同样地,miR-183则通过抑制MMP-9的表达,抑制肿瘤的发生和转移^[17]。此外,miR-21促进MMP-2和MMP-9的表达,部分原因可能是其激活了PI3K/Akt信号通路^[18]。可见,MMP-2和MMP-9的调控机制较为复杂,深入研究其调控机制将有助于对疾病发病机制的认识。

3 miRNA调控MMP-2和MMP-9的表达与活性影响AA发生发展

最近的研究报道,miRNA和MMP-2/-9的相互作用与AA的炎症和主动脉扩张密切相关。直接靶

向或间接调节 MMP-2/-9 表达和活性的 miRNA 将 在这部分进行讨论(表 1)。

表 1. 主动脉瘤中 miRNA 对 MMP-2 和 MMP-9 的调节
Table 1. Regulation of MMP-2 and MMP-9 by miRNA in AA

miRNA	途径/通路	MMP-2/-9 表达水平及活性	AA 中 miRNA 的水平	参考文献
miR-106a	抑制 TIMP-2 mRNA 的翻译	促进 MMP-2 的分泌	上调	[19]
miR-17	抑制 VSMC 中 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达	促进 MMP-2 的分泌	上调	[20]
miR-205	抑制 HVSMC 中 LRP-1 mRNA 的翻译	降低 MMP-9 的清除率	上调	[21]
miR-155	募集巨噬细胞	促进 MMP-2 和 MMP-9 的表达	上调	[22]
miR-195	激活 VSMC 中 TNF- α /NF- κ B 通路	促进 MMP-2 和 MMP-9 的表达	上调	[23-25]
miR-125b	下调 SUV39H1 和 TNFAIP3	增加 MMP-2 和 MMP-9 的活性	上调	[26]
miR-21	可能与抑制 PTEN 有关	激活 MMP-2 和 MMP-9	上调	[27-28]
miR-126-3p	激活 ERK1/2 信号	促进 MMP-9 表达	上调	[29]
miR-22-3p	—	抑制 MMP-9 表达	下调	[30]
miR-133a	抑制 MMP-9 mRNA 的翻译	抑制 MMP-9 表达	下调	[31-32]
miR-29a	抑制 MMP-2 mRNA 的翻译	抑制 MMP-2 表达	下调	[31,33]
miR-143a	—	抑制 MMP-2 表达	下调	[32]
miR-145	—	抑制 MMP-2 表达	下调	[34]
miR-126-5p	抑制 IL-1 β 信号	降低 MMP-2 和 MMP-9 活性	下调	[35-37]
miR-4268	下调 EPHB2	抑制 MMP-2 表达	下调	[38]

注:“—”表示无法获取。

3.1 miRNA 上调 MMP-2 和 MMP-9 促进 AA 发生发展

ECM 是血管壁内的细胞和血管壁稳态的关键调节者。ECM 的平衡被打破是 AA 的主要病理特征。一般认为 TIMP 通过直接抑制 MMP 蛋白水解活性来稳定 ECM^[39]。TIMP 的减少或缺失会促使 MMP-2/-9 表达或活性增加,导致 ECM 过度降解^[40]。研究发现 miR-106a 与 TIMP-2 mRNA 的 3'-UTR 区结合并抑制其翻译,显著促进 MMP-2 和 MMP-12 的分泌,加速 ECM 降解,促进腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)的发生发展^[19]。在 VSMC 中,miR-17 抑制 TIMP-1 和 TIMP-2 mRNA 翻译,使 MMP-2 的活性明显增加,促进主动脉早期扩张^[20]。此外,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)能将 ECM 中的 MMP-9 转入细胞质中,促进 MMP-9 在细胞内降解^[41]。LRP-1 可以通过去除 ECM 中多余的蛋白酶来抑制 AA 的形成和防止弹性纤维断裂^[42-43]。Chan 等^[21]发现在人 AAA 细胞中,miR-205 严格抑制 LRP-1 mRNA 的翻译过程,导致 LRP-1 蛋白水平下降进而提高 MMP-9 的水平,然而这需要在体内进一步验证。有研究证实,人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase

and tensin homolog, PTEN)抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达可以有效地抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[44]。miR-21 抑制 PTEN 的表达,激活 MMP-2 和 MMP-9,从而促进 AA 细胞的增殖和迁移^[27]。

慢性炎症是 AAA 的基本特征,它涉及炎症细胞浸润和局部主动脉壁炎症。内皮功能障碍与 VSMC 损伤引起 MCP-1 的表达,加剧主动脉壁巨噬细胞的募集,促进炎症反应^[45-46]。这伴随着 MMP-2 和 MMP-9 的分泌增加^[47]。Zhang 等^[22]发现,敲减 miR-155 的表达可以减少巨噬细胞的聚集,减少 MMP-2 和 MMP-9 分泌,从而减轻 AAA 的炎症反应和 ECM 水解。在 VSMC 中,miR-195 能显著上调 TNF- α 和 NF- κ B 蛋白水平。同时,TNF- α 通过 miR-195 显著促进 VSMC 中 MMP-2 和 MMP-9 的表达^[23]。这提示 miR-195 可激活 TNF- α /NF- κ B 通路,增加 MMP-2/-9 的表达,从而参与 AAA 的炎症反应。最近,Sudhakar 等^[26]证实,miR-125b 可上调 AAA 中 MMP-2 和 MMP-9 的表达。在 ATP^{mut/+}/AopE^{-/-}小鼠,miR-125b 水平明显提高,它通过下调靶基因组蛋白甲基转移酶 1(Su(var)3-9 homolog 1, SUV39H1)和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(tumor necrosis factor alpha-induced protein 3, TNFAIP3),增

加 MMP-2 和 MMP-9 的活性,促进弹性蛋白断裂和巨噬细胞浸润,加速血管炎症和 AA 的发展。雷帕霉素可以抑制胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)组织中 miR-126-3p/ERK1/2 通路的激活,有效降低 MMP-9 在主动脉壁的表达,从而延缓主动脉壁的扩张^[29]。综上所述,炎症相当于一座桥梁,miRNA 通过激活相关炎症信号促进 MMP-2 和 MMP-9 的表达,加速 AA 的病变。

3.2 miRNA 下调 MMP-2 和 MMP-9 抑制 AA 发生发展

许多 miRNA 在维持 ECM 稳态进而保护主动脉壁上起着至关重要的作用。miR-22-3p 是 MMP 的一个重要调节因子,在保护 ECM 和抑制 TAA 方面具有重要作用^[30]。在 AgomiR-22-3p 预处理血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的大鼠 TAA 模型发现, MMP-9 表达水平显著减少, TAA 形成减少^[30]。miR-22-3p 可能是 TAA 潜在的治疗靶点和生物标志物^[48]。生物信息学分析发现, MMP-9 mRNA 的 3'-UTR 有 miR-133a 结合位点。进一步研究证实二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)相关的主动脉扩张中 MMP-9 表达显著上调与 miR-133a 表达水平较低有关^[32]。miR-29a 通过抑制 MMP-2 mRNA 的翻译, MMP-2 表达减少, 延缓 TAA 的发生发展^[31]。这一结论在 BAV 相关的 TAA 中得到了验证^[33]。同时, miR-143a 在减轻 BAV 相关的主动脉壁扩张中起重要作用, 可能是 miR-143a 对 MMP-2 的负性调节作用, 但其机制仍未知^[32]。此外, miR-145 可抑制 Ang II 诱导的 AopE^{-/-} 小鼠 VSMC 中 MMP-2 的表达, 阻止中膜弹性蛋白和胶原蛋白的过度降解^[34]。

最近研究发现 miR-126-5p 可以延缓 AAA 的发生发展。miR-126-5p 过表达的 VSMC 中 MMP-2、MMP-9 和 MMP-13 活性降低^[49]。然而, 生物信息学分析表明, MMP-2 和 MMP-9 没有 miR-126-5p 的潜在作用靶点。miR-126-5p 可能是间接调节这两种 MMP 的表达与活性。Shi 等^[37]在 Ang II 诱导的 AA 小鼠模型中研究发现, miR-126-5p 表达降低并伴随 MMP-2 和 MMP-9 活性升高, 且 IL-1 β 是其预测靶点。已有研究证明, IL-1 β 在 AAA 组织中高表达, 从而上调 MMP-2 和 MMP-9^[35-36]。miR-126-5p 可能通过阻断 IL-1 β 信号来抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性, 在维持 ECM 的完整性方面起着重要作用。

3.3 miRNA 联合环状 RNA 调控 MMP-2 和 MMP-9 影响 AA 发生发展

环状 RNA(circular RNA, circRNA)是一种具有

共价闭环结构的内源性非编码 RNA。它们主要通过海绵吸附作用与 miRNA 结合来调节靶基因的表达^[50]。circRNA 与多种心血管疾病的发病机制有关^[51]。最近研究报道, circRNA 与 miRNA 结合可以调节 MMP 的表达。miR-149-5p 直接靶向抑制 HVSMC 中 MMP-9 的表达。重要的是, circDHCR24 通过海绵吸附 miR-149-5p 促进 MMP-9 的表达, 促进 VSMC 的增殖和迁移, 加速血管再狭窄^[52]。有研究发现胸主动脉夹层(thoracic aortic dissection, TAD)组织中, has_circRNA_101238 可以海绵吸附 hsa-miR-320a, 维持 MMP-9 mRNA 的翻译^[53]。虽然主动脉夹层和 AA 是两种不同的疾病, 但 ECM 降解是它们的共同特征。circRNA-miRNA 网络在 TAD 中参与调控 MMP-9 的表达可能对 AA 的研究具有重要的指导意义。Wang 等^[38]的研究表明, circRBM33 可能通过 miR-4268/EPH 受体 B2(EPH receptor B2, EPHB2)轴增加 MMP-2 的表达, 促进 ECM 降解, 参与 AAA 的发生发展。然而, circRNA-miRNA 网络与 MMP-2/-9 之间的调控关系仍需进一步探讨^[54-55]。

4 小结与展望

近年来 miRNA 能否作为 AA 的生物标志物备受关注。miR-574-5p 在鉴别 TAA 患者和非 TAA 患者方面展示出良好的应用前景^[56]。此外, miR-183 和 miR-141 在感染性 AAA 中表达水平越低, 预后越差, 它们可作为感染性 AAA 预后的标志物^[57]。尽管已有多项 miRNA 被确定为候选标志物, 但大多数研究要么只分析血液, 要么只研究组织中 miRNA 的变化和功能, 而忽略了它们之间的相关性。将血液和病理组织结合的研究或许能够筛选出一些特异性更高的 miRNA。因此, 仍需持续的筛查和分析 AA 中的 miRNA, 寻找更为特异的 miRNA 作为 AA 的潜在生物标志物或治疗靶点。

MMP-2 和 MMP-9 是公认的介导 ECM 降解、炎症反应、细胞增殖、迁移和凋亡的蛋白酶, 在 AA 的发病过程中起着关键作用。多项研究表明 miRNA 可直接或间接地调节 MMP-2 和 MMP-9, 进而影响 AA 病变。miRNA 通过 TIMP、LRP-1、炎症因子及 circRNA 来广泛参与 MMP-2/-9 的调控, 机制复杂且不清楚。值得注意的是, 在 AA 中通过 circRNA-miRNA-mRNA 调控 MMP-2/-9 的表达不仅是一个新的研究视角, 更是一个值得深入探讨的研究方向。然而, 关于 miRNA 调控 MMP-2/-9 的分子机制仍有限。深入探讨 miRNA 与 MMP-2/-9 在 AA 中的关系

及调控机制,有助于寻找防治 AA 的潜在靶点,为 AA 的临床诊断和治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] BOSSONE E, EAGLE K A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(5): 331-348.
- [2] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [3] SWERDLOW N J, WU W W, SCHERMERHORN M L. Open and endovascular management of aortic aneurysms[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 647-661.
- [4] ANDREUCCI M, PROVENZANO M, FAGA T, et al. Aortic aneurysms, chronic kidney disease and metalloproteinases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 194.
- [5] 王皓月, 田 晶, 韩清华. miR-206 与心血管疾病研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(11): 1007-1012.
- [6] 李兰芳, 欧阳雪倩, 陈薇. 微小 RNA 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 29-33.
- [7] KALAYINIA S, ARJMAND F, MALEKI M, et al. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2021, 50: 107296.
- [8] BASSIOUNI W, ALI M, SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease [J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7162-7182.
- [9] GRESELE P, FALCINELLI E, SEBASTIANO M, et al. Matrix metalloproteinases and platelet function [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 133-165.
- [10] CLARK I M, SWINGLER T E, SAMPIERI C L, et al. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(6/7): 1362-1378.
- [11] CIFANI N, PROIETTA M, TRITAPEPE L, et al. Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: a review [J]. *Ann Med*, 2015, 47(6): 441-446.
- [12] LI Y, WANG W, LI L, et al. MMPs and ADAMs/ADAMTS inhibition therapy of abdominal aortic aneurysm [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117659.
- [13] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE L C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [14] MAGUIRE E M, PEARCE S, XIAO R, et al. Matrix metalloproteinase in abdominal aortic aneurysm and aortic dissection [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 118.
- [15] YANG C Q, LI W, LI S Q, et al. MCP-1 stimulates MMP-9 expression via ERK 1/2 and p38 MAPK signaling pathways in human aortic smooth muscle cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(2): 266-276.
- [16] CHOU K Y, CHANG A C, TSAI T F, et al. MicroRNA34a5p serves as a tumor suppressor by regulating the cell motility of bladder cancer cells through matrix metalloproteinase-2 silencing [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3): 911-920.
- [17] RUAN H, LIANG X, ZHAO W, et al. The effects of microRNA-183 promotes cell proliferation and invasion by targeting MMP-9 in endometrial cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 812-818.
- [18] LI H, ZHAO J, JIA X, et al. miR-21 promotes growth, invasion and migration of lung cancer cells by AKT/P-AKT/cleaved-caspase 3/MMP-2/MMP-9 signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(4): 692-700.
- [19] HAN Z L, WANG H Q, ZHANG T S, et al. Up-regulation of exosomal miR-106a may play a significant role in abdominal aortic aneurysm by inducing vascular smooth muscle cell apoptosis and targeting TIMP-2, an inhibitor of metalloproteinases that suppresses extracellular matrix degradation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(15): 8087-8095.
- [20] WU J, SONG H F, LI S H, et al. Progressive aortic dilation is regulated by miR-17-associated miRNAs [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25): 2965-2977.
- [21] CHAN C Y, YC C, CHEUK B L, et al. Clearance of matrix metalloproteinase-9 is dependent on low-density lipoprotein receptor-related protein-1 expression downregulated by microRNA-205 in human abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 509-520.
- [22] ZHANG Z, LIANG K, ZOU G, et al. Inhibition of miR-155 attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating macrophage-mediated inflammation [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20171432.
- [23] MA X, YAO H, YANG Y, et al. miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF- α /NF- κ B and VEGF/PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2350-2358.
- [24] XIONG W, MACTAGGART J, KNISPEL R, et al. Blocking TNF- α attenuates aneurysm formation in a murine model [J]. *J Immunol*, 2009, 183(4): 2741-2746.
- [25] MIYAKE T, MIYAKE T, SHIMIZU H, et al. Inhibition of aneurysm progression by direct renin inhibition in a rabbit model [J]. *Hypertension*, 2017, 70(6): 1201-1209.
- [26] SUDHAHAR V, DAS A, HORIMATSU T, et al. Copper transporter ATP7A (Copper-Transporting P-Type ATPase/menkes ATPase) limits vascular inflammation and aortic aneurysm development: role of MicroRNA-125b [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2320-2337.
- [27] LI K, CUI M Z, ZHANG K W, et al. Effect of miR-21 on rat thoracic aortic aneurysm model by regulating the expressions of MMP-2 and MMP-9 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 878-884.
- [28] REN J, ZHU D, LIU M, et al. Downregulation of miR-21 modulates Ras expression to promote apoptosis and suppress invasion of Laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3409-3416.
- [29] LIU M, LI L, ZHU J, et al. Rapamycin attenuates a murine model of thoracic aortic aneurysm by downregulating the miR-126-3p mediated activation of MAPK/ERK signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3): 498-504.
- [30] ZHAO H M, JIN L, LIU Y, et al. Changes in expressions of miR-22-3p and MMP-9 in rats with thoracic aortic aneurysm and their significance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12):

- 6949-6954.
- [31] JONES J A, STROUD R E, O'QUINN E C, et al. Selective microRNA suppression in human thoracic aneurysms: relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6): 605-613.
 - [32] NAITO S, PETERSEN J, SEQUEIRA-GROSS T, et al. Bicuspid aortopathy-molecular involvement of microRNAs and MMP-TIMP [J]. *Biomarkers*, 2020, 25(8): 711-718.
 - [33] HAUNSCHILD J, SCHELLINGER I N, BARNARD S J, et al. Bicuspid aortic valve patients show specific epigenetic tissue signature increasing extracellular matrix destruction[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(6): 937-943.
 - [34] WU J, WANG J, LI X, et al. MicroRNA-145 mediates the formation of angiotensin II-induced murine abdominal aortic aneurysm [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(6): 619-626.
 - [35] CIAVARELLA C, GALLITTO E, RICCI F, et al. The crosstalk between vascular MSCs and inflammatory mediators determines the pro-calcific remodelling of human atherosclerotic aneurysm [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 99.
 - [36] SHI X, MA W, LI Y, et al. MiR-144-5p limits experimental abdominal aortic aneurysm formation by mitigating M1 macrophage-associated inflammation; suppression of TLR2 and OLR1 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 143: 1-14.
 - [37] SHI X, MA W, PAN Y, et al. MiR-126-5p promotes contractile switching of aortic smooth muscle cells by targeting VEPH1 and alleviates Ang II-induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1564-1574.
 - [38] WANG S, YUAN Q, ZHAO W, et al. Circular RNA RBM33 contributes to extracellular matrix degradation via miR-4268/EPHB2 axis in abdominal aortic aneurysm[J]. *Peer J*, 2021, 9: e12232.
 - [39] ZHANG X, ARES W J, TAUSSKY P, et al. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of intracranial aneurysms [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(1): E4.
 - [40] ARPINO V, BROCK M, GILL S E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 247-254.
 - [41] HAHN-DANTONA E, RUIZ J F, BORNSTEIN P, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein modulates levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) by mediating its cellular catabolism[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18): 15498-15503.
 - [42] MURATOGLU S C, BELGRAVE S, HAMPTON B, et al. LRP1 protects the vasculature by regulating levels of connective tissue growth factor and HtrA1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9): 2137-2146.
 - [43] STRICKLAND D K, AU D T, CUNFER P, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: role in the regulation of vascular integrity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3): 487-498.
 - [44] TIAN T, NAN K J, GUO H, et al. PTEN inhibits the migration and invasion of HepG2 cells by coordinately decreasing MMP expression via the PI3K/Akt pathway[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(6): 1593-1600.
 - [45] SUN J, DENG H, ZHOU Z, et al. Endothelium as a potential target for treatment of abdominal aortic aneurysm[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6306542.
 - [46] WU Q Y, CHENG Z, ZHOU Y Z, et al. A novel STAT3 inhibitor attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm progression in mice through modulating vascular inflammation and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 131.
 - [47] XU H, DU S, FANG B, et al. VSMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(17): 8457-8462.
 - [48] SENTURK T, ANTAL A, GUNEL T. Potential function of microRNAs in thoracic aortic aneurysm and thoracic aortic dissection pathogenesis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5353-5362.
 - [49] LI L, MA W, PAN S, et al. MiR-126a-5p limits the formation of abdominal aortic aneurysm in mice and decreases ADAMTS-4 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7896-7906.
 - [50] 王丹, 谭真真, 付斯麒, 等. 环状RNA在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 1-9.
 - [51] WU M, XUN M, CHEN Y. Circular RNAs: regulators of vascular smooth muscle cells in cardiovascular diseases [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(4): 519-535.
 - [52] PENG W, LI T, PI S, et al. Suppression of circular RNA circDHCR24 alleviates aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting miR-149-5p/MMP9 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(3): 753-759.
 - [53] ZOU M, HUANG C, LI X, et al. Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circRNA_101238 in human thoracic aortic dissection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 81825-81837.
 - [54] DING S, ZHU Y, LIANG Y, et al. Circular RNAs in vascular functions and diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 287-297.
 - [55] ZHOU M, SHI Z, CAI L, et al. Circular RNA expression profile and its potential regulative role in human abdominal aortic aneurysm [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 70.
 - [56] BOILEAU A, LINO C C, COURTOIS A, et al. MiR-574-5p: a circulating marker of thoracic aortic aneurysm[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3924.
 - [57] MENG C, GUO Z, LI D, et al. miR-183 and miR-141 in lesion tissues are potential risk factors for poor prognosis in patients with infected abdominal aortic aneurysm[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4695-4699.
- (此文编辑 许雪梅)