

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-11-0916-03

MicroRNA 和动脉粥样硬化的关系

杨蕾综述, 张国兵审校

(上海交通大学附属上海市第一人民医院心内科, 上海市 200080)

[关键词] MicroRNA; 动脉粥样硬化; 发病机制

[摘要] MicroRNA 是一组生物进化过程中高度保守的非编码的小 RNA, 在转录后水平调节基因表达。研究显示 MicroRNA 在心血管系统中高度表达, 在动脉粥样硬化中起重要的作用。MicroRNA 126, MicroRNA 221/222, MicroRNA 92-a 参与调节内皮细胞功能与血管生成, MicroRNA 217 促进内皮细胞的衰老, MicroRNA 221/222, MicroRNA 34 对内皮祖细胞有调节作用, MicroRNA 145/143, MicroRNA 221/222 参与调节血管平滑肌细胞的表型转化, 增殖和迁移。MicroRNA-125a-5p 参与巨噬细胞对致动脉粥样硬化脂质的炎症应答。本文简要介绍近年有关 MicroRNA 与动脉粥样硬化关系研究的部分进展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Relationship Between MicroRNA and Atherosclerosis

YANG Lei and ZHANG Guo-Bing

(Department of Cardiology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

[KEY WORDS] MicroRNA; Atherosclerosis; Pathogenesis

[ABSTRACT] MicroRNAs comprise a novel class of conserved small non-coding RNAs that are mediators of post-transcriptional gene expression. Studies have demonstrated that MicroRNAs are highly expressed in the cardiovascular system and play a significant role in atherosclerosis. MicroRNA 126, MicroRNA 221/222, MicroRNA 92-a are involved in endothelial function and angiogenesis. MicroRNA 217 accelerate Endothelial Cell Senescence. MicroRNA 221/222, MicroRNA 34 modulate endothelial progenitor cells. MicroRNA 145/143, MicroRNA 221/222 play a significant role in vascular smooth muscle cell Phenotypic modulation, proliferation, and migration. MicroRNA-125a-5p are involved in macrophage inflammatory response to atherogenic lipids. This review introduces some recent development of the relationship between MicroRNA and atherosclerosis.

MicroRNA 是一组长度为 19~23 bp 在生物进化过程中高度保守的非编码小 RNA, 通过碱基互补或部分碱基互补与目标 mRNA 结合, 降解目标 mRNA 和抑制目标 mRNA 的翻译, 在转录后水平调节基因表达。到目前在人类, 超过 500 个 MicroRNA 被鉴定, 估计人类总的 MicroRNA 数超过 1000 个, 约占整个基因组的 2%, 调节大约 30% 的人类基因。大量的研究表明 MicroRNA 在细胞的分化, 生长, 增殖及凋亡中起着重要的调节作用, 目前大部分的研究集中于肿瘤研究, 直到 2005 年涉及 MicroRNA 在哺乳动物的心血管系统中的研究。越来越多的研究提示 MicroRNA 在心血管系统中高度表达, 同时与心血管疾病有密切的关系, 最近的研究发现 MicroRNA 在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 中有重要的作用。

1 MicroRNA 的生物学基础

MicroRNA 是由基因及基因间隔区编码, 在细胞核中经

RNA 聚合酶 ③ 作用, 产生初级转录产物 (prim RNA), 大于 1 kb, 有一茎环结构, 5' 端有一帽子结构, 3' 端有一 poly 尾巴。在大多数真核细胞, prim RNA 在细胞核中经 DROSHA 和 DGCR8 蛋白复合体作用, 转化为次级转录产物 (pre-miRNA), 大小约 70 bp, 是一有茎环结构的双链核苷酸, 与 Ran-GTP 依赖的核转运受体输出蛋白 ⑤ 结合后进入细胞质, 在 Dicer 作用下, 剪切成大小约 22 bp 左右的双螺旋结构, 其中一条为成熟 MicroRNA, 另一条为其互补链 (dsRNA), MicroRNA 和 dsRNA 的复合物与 RNA 诱导沉默复合体 (RISC) 结合, 在其中双链无损伤的展开, dsRNA 被降解, 同时, MicroRNA 分子引导 RNA 诱导沉默复合体接近靶基因^[1,2]。

MicroRNA 与靶基因的作用主要是通过其 5' 端的碱基与靶基因 (mRNA) 的 3' 端非翻译区的互补配对实现的, 目前发现结合位点还可以是 mRNA 的编码区及 5' 端的非编码区, 如果两者的结合是按照完全互补配对, 与 siRNA 作用相似, MicroRNA 直接切割靶 mRNA, 如果是两者的结合是不完全互补配对, 对 mRNA 的翻译起抑制作用, 最后, mRNA 因失去稳定性而降解。与 siRNA 作用不同的是, MicroRNA 与靶 mRNA 的结合只要求 5' 端的 2~8 个碱基与 mRNA 3' 端互补配对。目前对 MicroRNA 与靶基因结合的研究刚刚开始, 更多的机制需要进一步的研究才能阐明^[1,2]。

[收稿日期] 2010-07-30 [修回日期] 2010-09-07

[作者简介] 杨蕾, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础和临床, E-mail 为 leilei3328@sina.com。通讯作者张国兵, 博士, 主任医师, 主要从事冠心病介入治疗及动脉粥样硬化的基础研究, E-mail 为 zhangguobing@medmail.com.cn。

2 MicroRNA 与动脉粥样硬化发病机制的研究

As 的发生是由于血管内皮细胞和平滑肌细胞受各种危险因素, 血管局部产生的一种过度的慢性炎症性增生反应。内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞始终是构成 As 灶的三要素。多种 MicroRNA 在上述细胞上特异性表达, 通过调节内皮细胞, 巨噬细胞及平滑肌细胞的多种功能参与 As 发病过程, 目前大部分的成果来自血管疾病及血管生成的研究, 主要集中于内皮细胞的完整性及参与血管形成的能力, 血管平滑肌细胞的增殖及巨噬细胞对致 As 脂质的炎症应答。

2.1 MicroRNA 与血管内皮细胞

血管内皮细胞的损伤是 As 的启动因素, 同时内皮细胞移行增殖形成新的血管, 参与损伤血管的修复。最近的研究显示 MicroRNA 对内皮细胞作用主要通过以下途径: ①调节内皮结构和功能的完整性; ②调节内皮细胞黏附分子表达; ③对内皮细胞增殖, 迁移及参与血管形成的能力的调节; ④对内皮细胞的衰老的调节。

MicroRNA 126 在人内皮细胞中特异性高度表达, Wang 等^[3]在体内敲掉老鼠的 MicroRNA 126 造成血管完整性的丧失及内皮细胞的增殖, 迁移及参与血管形成能力的缺陷, Harris^[4]发现 MicroRNA 126 可以降低血管细胞黏附分子 1 在内皮细胞上的表达和对血管炎症有控制作用, Zemecke^[5]发现凋亡内皮细胞释放凋亡小体, 其中含有 MicroRNA 126 被周围的血管细胞吞噬, MicroRNA 126 诱导基质细胞源性因子 12 (CXCL12) 表达, CXCL12 和其配体 CXCR4 能抵抗细胞凋亡和滋养祖细胞, 从而限制 As 的发展。Suañez^[6]在 Dicer 基因沉默的小鼠发现 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 能够调节内皮细胞的一氧化氮合成酶的蛋白水平。Li 等^[7]用高糖处理人脐静脉内皮细胞造成内皮功能障碍时诱导 MicroRNA 221 的表达, 同时发现干细胞受体因子受体 c-kit 的下降, 而 Poliseno^[8]发现 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 通过负调节干细胞受体因子受体 c-kit 抑制内皮细胞的迁移等功能。Dentelli^[9]等用炎症因子刺激血管内皮细胞发现 MicroRNA 222 和 MicroRNA 296 出现下调, 并证明只有 MicroRNA 222 涉及炎症介导的血管重塑, 同时证明 MicroRNA 222 通过下调信号转导和转录激活因子 5 (STAT5A) 在内皮细胞的表达, 抑制动脉粥样病变中新血管的形成。Bonauer 等^[10]发现 MicroRNA 92-a 过度表达在体内和体外均能抑制血管的生成, 建立肢体缺血和心肌梗死的小鼠模型中, 予以全身应用抗 MicroRNA 92-a 药物可以促进血管的生成及缺血组织的恢复。内皮细胞的衰老则是内皮功能损伤的主要原因。Menghini 等^[11]发现随着年龄的增长 MicroRNA 217 在内皮细胞中的表达渐增, 并出现在 As 病变中, 通过抑制沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 促进内皮细胞的衰老。

目前研究证实 MicroRNA 130a, MicroRNA 17-92-cluster let-7 家族, MicroRNA 378, MicroRNA 210 有促进血管生成的作用, 而 MicroRNA 15, MicroRNA 16, MicroRNA 20a, MicroRNA 20b 有抑制血管生成的作用^[12]。

2.2 MicroRNA 和内皮祖细胞

内皮祖细胞是能够增殖分化为成熟血管内皮细胞的前

体细胞, 具有促进缺血组织新血管的生成, 损伤血管修复及改善内皮功能, 抑制 As 的作用^[13-14]。目前发现 MicroRNA 通过调节循环中内皮祖细胞的数目及其介导的血管生成能力促进或抑制 As。冠心病病人的内皮祖细胞中 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 的表达要高于正常人, 同时伴有内皮祖细胞数目的减少^[15]。应用阿托伐他汀治疗 1 年后发现 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 的下降和循环中内皮祖细胞数目的增多。Zhao 等^[16]发现通过在成年雄性的 SD 大鼠骨髓源性的内皮祖细胞转染 MicroRNA 34 类似物发现 MicroRNA 34 过度表达和沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 的降低及血管生成障碍, 证明 MicroRNA 34 通过负调控沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 引起内皮祖细胞介导的血管生成障碍。

2.3 MicroRNA 和血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞在动脉硬化中由收缩表型转化为合成表型, 增殖, 由中膜向内膜迁移, 吞噬脂质转化为泡沫细胞, 同时分泌细胞外基质, 参与 As 斑块的形成。研究提示多个 MicroRNA 在血管平滑肌细胞中特异表达, 并通过对血管平滑肌细胞的表型转化, 增殖, 迁移的调节动脉硬化斑块的形成。Cheng 等^[17]发现 MicroRNA 145 是正常血管壁和血管平滑肌细胞中最多表达的 MicroRNA, 并且在培养的大鼠血管平滑肌细胞或球囊损伤的大鼠颈动脉中发现 MicroRNA 145 是血管平滑肌细胞表型的标志并调节表型的转化。同时在球囊损伤的大鼠颈动脉中发现 MicroRNA 145 有抑制血管新生内膜的生长作用。Boettger 等^[18]发现在 MicroRNA 145 和 MicroRNA 143 基因缺陷的小鼠血管平滑肌只表现为合成型, 并促进血管新生内膜的生长。Elia 等^[19]发现在人体中主动脉瘤中 MicroRNA 145 和 MicroRNA 143 的表达比正常主动脉明显下降, 同时在 MicroRNA 145 和 MicroRNA 143 在受急慢性血管压力的小鼠的血管平滑肌细胞中表达是下调的, 而在 MicroRNA 145 和 MicroRNA 143 基因敲除的小鼠中, 因血管平滑肌细胞的不完全分化出现了大动脉的结构修饰, 上述多项研究证明 MicroRNA 145 和 MicroRNA 143 对血管平滑肌的表型及分化有调节作用。Davis 等^[20]将 MicroRNA 221 转染入人血管平滑肌细胞, 并用血小板衍生因子刺激, 发现 MicroRNA 221 通过下调 c-KIT 及 P27kip1 诱导血管平滑肌细胞的增殖及抑制收缩表型的表达。Liu 等^[21]发现在大鼠颈动脉血管成形术模型中发现 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 的表达有时序性及细胞特异性表达, 主要表达在受损血管的血管平滑肌中, 而在体外培养中生长因子能刺激 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 的表达, 敲除 MicroRNA 221 和 MicroRNA 222 基因在体内体外都出现血管平滑肌细胞的增殖减弱, 并发现其靶基因为 P27 和 P57。

2.4 MicroRNA 与单核细胞巨噬细胞

As 时, 血液中的单核细胞在各种因素的作用下迁移至内膜下, 转化为巨噬细胞, 氧化型低密度脂蛋白与清道夫受体结合后, 巨噬细胞转化为泡沫细胞, 发生相应的功能改变, 是早期动脉粥样斑块的主要特征, 与 As 的发生发展密切相关。目前发现 MicroRNA 主要通过改变炎症因子的表达参与 As 的调节。

Chen等^[22]用氧化型低密度脂蛋白刺激人外周单核细胞用微点阵法检测,发现多个MicroRNA表达发生改变,其中microRNA-125a-5p、microRNA-9、microRNA-146a、microRNA-146b-5p和microRNA-155最为显著,同时还发现microRNA-125a-5p通过ORP9减少在单核和巨噬细胞细胞因子的分泌(IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α 和转化因子TGF- β),同时间接调节脂质的摄取。Guo等^[23]发现在急性冠脉综合征的病人的外周血单核细胞中microRNA-146a表达升高,同时在单核细胞上过度表达microRNA-146a会上调TH1细胞的功能。同时microRNA-146a还能调节TH1细胞的分化,在体外microRNA-146a诱导肿瘤坏死因子 α (TNF- α)巨噬细胞加帽蛋白MCP-1、核因子NF-kappaB p65的表达,这些细胞因子能促进炎症发展。

2.5 MicroRNA与动脉粥样硬化的其他病理生理过程

As斑块形成过程中,免疫系统起了重要作用,Toll样受体(尤其是TLR4)与斑块的形成和稳定性有关,在其他领域的研究中,发现MicroRNA-146a与TLR4相关,Takahashi等^[25]研究一组对象(冠心病患者和对照组33人),发现其外周血MicroRNA-146a/hTLR4的下游分子IRAK1和TRAF6的mRNA及TLR4 mRNA及TLR4蛋白冠心病组高于对照组,且MicroRNA-146a/b和高TLR4 mRNA及TLR4蛋白是心脏事件的对立的预测指标,服用替米沙坦或依那普利联合阿托伐他汀1年后,冠心病组的MicroRNA-146a/b和TLR4 mRNA及TLR4蛋白均下降,提示MicroRNA与斑块的形成的病理过程及斑块的稳定性相关。

3 结语

目前MicroRNA与As的关系是一个新兴的研究领域, MicroRNA对As调节的机制尚未明确。目前的两者的关系的研究集中于As病理状态下MicroRNA基因图谱的分析及其功能的研究。应用于实际中, MicroRNA可作为相关疾病的特异性诊断指标,如血浆中MicroRNA-208可以作为急性心肌梗死早期的诊断指标,同时通过MicroRNA的 mimic和antagonists技术, MicroRNA可用于治疗As如MicroRNA-126等。对MicroRNA在As中的机制及应用需要不断的仍需不断的探索。

[参考文献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomic biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell* 2004; **16** (2): 281-297.
- [2] Lynam-Lennon N, Maher SG, Reynolds JV. The Roles of microRNA in cancer and apoptosis [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2009; **84** (1): 55-71.
- [3] 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.
- [4] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105** (5): 1516-1521.
- [5] Zemelcke A, Bilzhkeov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection [J]. *Sci Signal* 2009; **2** (100): ra81.
- [6] Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, et al. Dicer-dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells [J]. *Circ Res* 2007; **100**: 1164-173.
- [7] Li Y, Song YH, Li F, et al. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **381** (1): 81-83.
- [8] Poliseño L, Tuccoli A, Mariani L, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs [J]. *Blood* 2006; **108**: 3068-071.
- [9] Dentelli P, Rosso A, Orso F, et al. MicroRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; **30** (8): 1562-568.
- [10] Bonauer A, Camona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice [J]. *Science* 2009; **324** (5935): 1710-713.
- [11] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA-217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1 [J]. *Circulation* 2009; **120** (15): 1524-532.
- [12] Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases: inflammation and angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res* 2008; **79** (4): 581-588.
- [13] 周晓峰, 王佐. 内皮祖细胞在动脉粥样硬化进程中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007; **15** (12): 940-943.
- [14] 顾俊, 王长谦, 张大东. 白藜芦醇对损伤动脉再内皮化和内膜增生的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; **14** (10): 829-834.
- [15] Minami Y, Satoh M, Maesawa C, et al. Effect of atorvastatin on microRNA-221/222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease [J]. *Eur J Clin Invest* 2009; **39** (5): 359-367.
- [16] Zhao T, Li J, Chen AF. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 [Epub ahead of print].
- [17] Cheng Y, Liu X, Yang J. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation [J]. *Circ Res* 2009; **105** (2): 158-166.
- [18] 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): 2634-647.
- [19] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and miR-145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease [J]. *Cell Death Differ* 2009; **16** (12): 1590-598.
- [20] Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, et al. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype [J]. *J Biol Chem* 2009; **284** (6): 3728-738.
- [21] 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.
- [22] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages [J]. *Cardiovasc Res* 2009; **83** (1): 131-139.
- [23] Guo M, Mao X, Ji Q, et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome [J]. *Cell Biol* 2010; **88** (5): 555-564.
- [24] Vickers KC, Ramaley AT. MicroRNAs in atherosclerosis and lipoprotein metabolism [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; **17** (2): 150-155.
- [25] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels [J]. *Clin Sci (Lond)* 2010; **119** (9): 395-405.

(此文编辑 李玲玲)