

本文引用: 张 竣, 丁 巍, 王建勋. 非编码 RNA 在主动脉夹层中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 171-179. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.010.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0171-09

· 文献综述 ·

非编码 RNA 在主动脉夹层中的研究进展

张 竣¹, 丁 巍², 王建勋¹

(1. 青岛大学基础医学院, 2. 青岛大学附属医院全科医学科, 山东省青岛市 266071)

[摘 要] 主动脉夹层是指主动脉内膜由自身或外界因素导致内膜撕裂, 腔内血液经内膜破口进入动脉壁中层形成的夹层血肿。主动脉夹层是一种危险的急性病, 如果主动脉夹层完全撕裂, 将会迅速失血导致循环衰竭而立刻死亡。尽管如此, 目前对主动脉夹层的机制研究还知之甚少。非编码 RNA 是一种独立存在的 RNA 转录本, 占人类基因组 RNA 的 90% 以上, 通常不编码蛋白质, 而是作为维持正常生理功能的重要调控因子。迄今为止, 已有多项研究证明非编码 RNA 参与心血管疾病的调控。因此, 对于主动脉夹层中非编码 RNA 的研究引起了人们的广泛关注。本文综述了非编码 RNA 在主动脉夹层中的作用机制, 并强调了非编码 RNA 作为主动脉夹层的生物标志物以及靶向主动脉夹层潜在的预防与治疗手段, 为将来开发以非编码 RNA 为载体的靶向药物提供广泛的思路。

[关键词] 非编码 RNA; 主动脉夹层; 平滑肌细胞表型转换; 生物标志物

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of non-coding RNA in aortic dissection

ZHANG Jun¹, DING Wei², WANG Jianxun¹

(1. School of Basic Medical Science, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China)

[ABSTRACT] Aortic dissection refers to the dissection hematoma formed when the intima of the aorta is torn by itself or external factors, and the blood in the lumen enters the middle layer of the artery wall through the intima breach. Aortic dissection is a dangerous acute disease and if the aortic dissection is completely torn, it will quickly lose blood and lead to circulatory failure and immediate death. Nonetheless, mechanistic studies of aortic dissection are currently poorly understood. Non-coding RNA is an independent RNA transcript, accounting for more than 90% of human genomic RNA. It usually does not encode protein, but acts as an important regulator to maintain normal physiological functions. So far, many studies have demonstrated that non-coding RNA are involved in the regulation of cardiovascular diseases. Therefore, much attention has been paid to the study of non-coding RNA in aortic dissection. This article reviews the mechanism of non-coding RNA in aortic dissection, and emphasizes that non-coding RNA is a biomarker of aortic dissection and a potential preventive and therapeutic means to target aortic dissection, providing a broad idea for the development of targeted drugs using non-coding RNA as a carrier in the future.

[KEY WORDS] non-coding RNA; aortic dissection; phenotype transformation of vascular smooth muscle cells; biomarker

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是指由于各种原因导致主动脉血管内膜损伤, 血液经损伤的内膜进入动脉壁中层, 最终形成夹层血肿和血管真假腔结构^[1]。AD 的分子发病机制在很大程度上仍是未知的。到目前为止, 主要集中于相关蛋白基因突变导致的家族性疾病, 如马凡氏综合征、Ehlers-Danlos 综合

征和 Loays-Dietz 综合征等^[2]。此外, 也有文献报道, 血管炎症、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)表型转换和内皮细胞(endothelial cells, EC)行为均与 AD 密切相关^[3]。近年来, 非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与调控各种疾病的研

[收稿日期] 2022-09-02

[修回日期] 2022-10-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970253)

[作者简介] 张竣, 博士研究生, 研究方向为主动脉夹层的发病机制及防治策略, E-mail: marcinho11@sina.com。通信作者王建勋, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail: wangjx@qdu.edu.cn。

究被广泛报道。非编码 RNA 通常不参与编码蛋白质,在过去被认为是转录时被剪切的附属品,并不具备任何生理功能。然而,最近的研究发现,非编码 RNA 是一类介导细胞过程的功能性调节分子,其中涉及染色质重塑、转录、转录后修饰以及信号转导。非编码 RNA 参与的细胞网络可以影响许多分子靶标,以驱动特定的细胞反应和命运^[4]。因此,目前认为非编码 RNA 是发育或疾病背景下生理或病理功能的关键调控因子。大量的研究证明,非编码 RNA 在调控心血管疾病中发挥重要的功能,如心肌损伤、动脉粥样硬化等^[5]。由于 AD 发病机制复杂、分子机制尚不清楚,非编码 RNA 在 AD 中所发挥的功能目前仍未有较大的突破。该综述讨论了非编码 RNA 及其靶基因在 AD 中的作用及调控机制,重点强调了非编码 RNA 作为潜在的生物标志物和治疗靶点用于预测 AD 的风险和靶向治疗相关疾病的思路。

1 已知的主动脉夹层的发病机制

AD 发生的危险因素包括性别、年龄、吸烟史、高血压、高血脂。据报道,50 岁以上男性 AD 的发病率为 2.6%,且随着年龄增加其发病率逐渐升高,男性发病率高于女性^[6]。在分子水平上,血管炎症、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的激活和 EC、VSMC 的表型转换都与 AD 的形成密切相关^[3]。

1.1 血管炎症

血管 EC 触发血管炎症,使活化的 T 细胞和巨噬细胞弥漫分布于整个中膜,并向主动脉壁招募细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子、干扰素、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)。细胞因子的增加伴随着其他趋化因子的表达增加。这些活化的免疫细胞还是蛋白水解酶的潜在来源,可以降解 ECM,削弱主动脉壁功能^[7]。例如,巨噬细胞分泌的 MMP、弹性蛋白酶和胶原酶能够直接降解 ECM。这些 MMP 也在主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)和马凡式综合征中发挥作用。因此, MMP 与其抑制物金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)之间的失衡直接导致主动脉壁重塑,这也是形成 AD 的中心环节^[8]。

1.2 弹性纤维断裂与 VSMC 表型转换

主动脉壁内介质由弹性纤维和 VSMC 组成,它们与胶原纤维、蛋白聚糖、糖胺聚糖和多种黏附蛋

白相互连接。所有这些元素构成 ECM,并在传递弹性和拉伸强度、隔离生长因子中发挥重要的作用^[9]。在 AD 中,弹性蛋白含量和弹性纤维交联程度严重下降,在强大的血流冲击下,中层无法维持主动脉壁的弹性和支撑作用,导致主动脉壁内层撕裂^[10]。微原纤维占弹性纤维的 10%,为弹性蛋白单体的成熟提供支架。原纤维蛋白 1(fibrillin 1, FBN1)是成熟主动脉中微原纤维的主要结构成分,通过转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)来调节组织稳态。值得注意的是, FBN1 基因缺失小鼠再现了人类主动脉马凡式综合征的表型,表明断裂破碎的弹性纤维是发生 AD 的重要原因之一^[11]。

VSMC 起源于发育时期的中胚层,逐渐分化为成熟表型,即收缩型。在正常血管组织中, VSMC 以成熟的收缩型为主,主要起到维持动脉壁弹性的功能。然而在病理组织中, VSMC 在多种外界因素刺激下由较成熟的收缩型转换为分化程度较低的分秘型,分泌型的 VSMC 会出现异常增殖和迁移,这种生物学效应称之为 VSMC 的表型转换,也是多种血管疾病的分子机制,如动脉粥样硬化^[12]。目前为止, VSMC 表型转换的分子机制复杂,多种信号通路均参与其中,包括 MAPK、cAMP、EGF、PDGF、microRNA 和 TGF- β 等^[13]。弹性纤维和 VSMC 作为 ECM 的两大支柱,其发展过程直接影响 AD 的发生发展,然而其潜在的分子机制仍有待阐明。

1.3 EC 行为

高血压是最常见的慢性病,同时也被证明是 AD 发生发展的危险因素。EC 在高血压的冲击下,表现为迁移、异常增殖以及黏附因子和趋化因子的改变^[14]。内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)在多个领域内被广泛关注。EndMT 在成年人体内再度激活而参与多种疾病的发生发展,其中包括动脉粥样硬化、脑血管畸形、组织纤维化等。EndMT 是指在发育过程中,高度可塑的 EC 向间充质细胞转化的过程,是心脏瓣膜、肺动脉和背主动脉成熟必不可少的,但成年期 EndMT 再次激活被认为与多种病理学有关^[15]。TGF- β 家族中有三种配体参与 EndMT,一旦被激活,便会诱导下游的 Sma 和 Mad 相关蛋白(Sma- and Mad-related protein, SMAD)2 和 SMAD3 接到信号通路,然后与 SMAD4 相互作用,整个 SMAD 复合体转移到细胞核,并结合 DNA 相关蛋白以促进间充质基因的表达^[16]。

2 AD 中的微小 RNA

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是长度约为 20 ~ 25 个核苷酸的内源性非编码 RNA。它们在调控细胞分化、增殖、迁移和凋亡等病理或生理功能中发挥重要的作用。miRNA 通常与下游靶 mRNA 的 3'-UTR 的短序列结合,根据互补程度抑制靶 mRNA 的翻译或诱导靶 mRNA 的降解,从而实现下游靶 mRNA 的调控^[17]。近年来,miRNA 在多个领域中被广泛关注,在多种生物学过程中均起到关键作用。miRNA 的异常表达与多种疾病有关,其中包括癌症、代谢疾病、神经退行性疾病和心血管疾病等。miRNA 还参与调控 VSMC 的表型转换、EC 行为以及血管炎症等^[18]。本文综述了多种潜在调控 AD 发病机制的 miRNA,强调了其在 AD 中潜在的发病机制和局限性,为今后的研究提供广泛的思路与参考(表 1)。

表 1. 具有代表性 miRNA 调控主动脉夹层的机制

Table 1. Mechanism of representative miRNA regulating aortic dissection

miRNA	细胞类型	变化	靶点	功能
miR-31-5p	VSMC	增加	Myocardin	促进表型转换 ^[19]
miR-134-5p	HASMC	下降	STAT5B/ ITGB1	抑制表型转换 ^[20]
miR-21	VSMC	增加	Smad7	促进表型转换 ^[21]
miR-30a	VSMC	增加	LOX	抑制弹性蛋白 交联 ^[22]
miR-27a	EC	下降	FADD	抑制 EC 凋亡/ VSMC 迁移 ^[23]
miR-181b	巨噬细胞	增加	TIMP-3	促进 ECM 降解 ^[24]

2.1 miR-31-5p

最近,有报道发现 miR-31-5p 可以调控其下游心肌素 (myocardin, MYOCD) 的表达,从而调控病理性 VSMC 的表型转换^[25]。MYOCD 是一种强效的转录共激活因子,是心肌细胞和 VSMC 发育和分化必需的转录辅助因子,其通过与血清应答因子 (serum response factor, SRF) 结合,激活 CArGbox 依赖性的肌细胞特异性基因的启动子^[26]。Yang 等通过对 307 名急性 AD 患者和 399 名正常人进行病例对照研究,发现携带突变型人类乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 基因的受试者急性 AD 发病风险下降 50%;随后通过构建急性 AD 动物模型发现,抑制 ALDH2 可以缓解 AA/AD 的发展。从机

制上来讲,ALDH2 的缺乏通过与 MYOCD 的相互作用来抑制病理性 VSMC 的表型转换。进一步通过微阵列和生物信息学分析发现,ALDH2 可以降低 miR-31-5p 的表达。miR-31-5p 显著抑制 MYOCD mRNA 的表达,加重病理性 VSMC 的表型转换和 AD,然而,ALDH2 的敲除可以明显减弱这种表型。此外,Zhou 等^[19]报道 miRNA-31-5p 还参与 VSMC 的氧化应激和迁移。通过构建自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 主动脉中层的原代 VSMC 发现,miRNA-31-5p 通过靶向结合 III 型纤连蛋白结构域包含蛋白 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 的 3'-UTR 来降低 FNDC5 的表达,从而促进 SHR 中 VSMC 的氧化应激和细胞迁移。以上结果提示,miR-31-5p 是 AD 的潜在治疗靶点。

2.2 miR-134-5p

miR-134-5p 近年来被广泛研究,其参与调控多种疾病的发生发展,其中包括癌症、神经系统疾病和心血管疾病。先前的研究证明 miR-134-5p 在急性心肌梗死早期血浆中的表达水平显著升高,已被提出作为诊断急性心肌梗死的潜在新型生物标志物^[27]。最近,有研究通过 miRNA 微阵列筛选发现,miR-134-5p 在胸主动脉夹层 (thoracic aortic dissection, TAD) 组织中显著下调。在主动脉平滑肌细胞 (aortic smooth muscle cells, AoSMC) 中过表达 miR-134-5p 显著增加了收缩型 VSMC 标志物 α -SMA、SM22a 和 MYH11 的表达及迁移相关的应力纤维的形成,并且显著降低了含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (ADAM-metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS) 1 和 ADAMTS-7 的表达。进一步通过双荧光素酶报告基因证明 STAT5B 和 ITGB1 是 miR-134-5p 的直接下游靶点,并发现 STAT5B 和 ITGB1 在血管损伤期间被激活以促进生长因子的表达和细胞增殖。最后通过构建血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的 TAD 模型小鼠证明,miR-134-5p 显著抑制 TAD 模型小鼠的主动脉扩张和血管中膜病变^[20]。值得注意的是,MMP-2、MMP-9 在 TAD 中没有明显的变化,而基质金属蛋白酶 ADAMTS 家族成员最近被证实与胸主动脉瘤 (thoracic aortic aneurysm, TAA) 和 TAD 的发生发展有关。综上所述,miR-134-5p、STAT5B 和 ITGB1 有望成为 AD 的治疗靶点。

2.3 miR-21

丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activation protein kinase, MAPK) 信号通路是将细胞表面信号传导至

细胞核内部的信号转导方式,是一种从酵母到人类都保守的三级激酶模式,包括 MAPK、MAPK 激酶 (MEK 或 MKK) 以及 MAPK 激酶的激酶 (MEKK 或 MKKK)。这三种激酶依次激活,共同调节细胞生长、分化、应激和炎症反应等多种生理或病理效应。其中 ERK、JNK 作为 MAPK 信号通路的分支在细胞生长分化和细胞炎症、细胞凋亡中发挥重要的作用^[28]。先前研究证实,在癌细胞中,miR-21 可以调节 ERK、JNK 的磷酸化水平。Huang 等^[21]基于先前研究,利用 Smad3^{+/-}小鼠注射 Ang II 诱导 AD 形成,结果发现 Smad3^{+/-}小鼠注射 Ang II 后,仅出现了主动脉扩张和炎症浸润的现象,并未造成严重的 AD 事件。随后构建 Smad3^{+/-}miR21^{-/-}双敲除小鼠,试图通过敲除异常升高的 miR-21 来挽救 AA 的形成。然而,惊讶的是,双敲除的小鼠注射 Ang II 后,出现明显的 AD 现象。针对这种现象,通过一系列实验证实 Ang II 诱导的 Smad3^{+/-}小鼠 AA 的形成是由于 MAPK 信号通路的激活导致的血管炎症,而 Smad3^{+/-}miR21^{-/-}双敲除小鼠出现明显的病情加重是由于 miR-21 的缺失导致 Smad7 表达上调,上调的 Smad7 通过磷酸化 Smad 来抑制典型的 TGF- β 信号通路,紊乱的 TGF- β 信号通路最终诱导 VSMC 表型转换。因此认为 VSMC 的表型转换是炎症浸润的基础,因为过表达 miR-21 或利用慢病毒沉默 Smad7 可以挽救 Smad3^{+/-}miR21^{-/-}双敲除小鼠的 AD 现象,而 MARK 通路抑制剂却不能。因此,在病理组织中升高的 miR-21 对 VSMC 具有保护作用,只是这种保护作用有限,提示 miR-21 有望成为治疗 AD 的潜在靶点。

2.4 miR-30a

赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 及其相关基因家族成员是一组铜依赖的单胺氧化酶,其功能是将胶原纤维和弹性蛋白以赖氨酰残基依赖的方式形成共价交联,交织成稳定的网状结构^[29]。据文献报道,LOX 的缺失将会导致严重的主动脉损伤,具体表现为弹性纤维断裂和平滑肌层的异常降解。除此之外,小鼠 LOX 的缺失或大鼠中 LOX 的抑制均导致 AD 出现。Yu 等^[22]基于先前研究,对 AD 组织进行检测发现,miR-30a 表达升高,LOX 和弹性蛋白显著降低。随后,构建大鼠 AD 模型,发现过表达 miR-30a 显著增加了 AngII 诱导的 AD 的发病率。机制研究方面,通过双荧光素酶报告基因证明,miR-30a 通过结合 LOX 的 3'-UTR 从而抑制 LOX 的表达。上述结果从 ECM 结构组成方向分析了 AD 发生发展的分子机制,提供了新的见解。然而,值得注意

的是,尽管在 AD 组织中发现了高表达的 miR-30a,但在 AA 组织中并未检测到。因此,miR-30a 基因的表达变化并不能反映 AD 患者发病前的临床情况,也间接证明 AA 与 AD 属于独立事件,发病机制可能存在潜在的差异。

2.5 miR-27a

EC 和 VSMC 是构成血管系统的两种主要细胞。在主动脉内膜中,只有一层 EC,其余组织均由胶原和弹性蛋白构成。EC 间相互作用将会影响主动脉中的其他组分。目前,关于 AD 的发病机制的研究重点一直聚焦于 VSMC。尽管已有研究发现 EC 在 AD 组织中发生异常变化,但其在 AD 中发挥的作用仍不清楚。miR-27a 被证实参与多种生物学过程,如增殖、代谢等^[30]。最近,有文献报道 miR-27a 通过影响 EC 功能从而在 AD 中发挥重要的作用^[23]。对 AD 患者样本进行分析,发现 miR-27a 表达显著下降;在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中沉默 miR-27a 可显著促进凋亡,而过表达 miR-27a 则抑制凋亡。通过凋亡相关蛋白芯片分析结合双荧光素酶报告基因发现,miR-27a 通过结合 Fas 相关死亡域蛋白 (Fas-associated with death domain protein, FADD) 的 3'-UTR 从而抑制 FADD 的表达。FADD 与死亡结构域相互作用,启动细胞凋亡。已有文献证明, FADD 通过诱导血管细胞凋亡,从而影响主动脉的功能。除此之外,还构建了 HUVEC-人主动脉平滑细胞 (human aortic smooth muscle cells, HASMC) 的非接触共培养模型。利用这一模型,发现缺失 miR-27a 的 EC 通过异常分泌生长分化因子 8 (growth differentiation factor 8, GDF8) 和 MMP-20 来刺激 VSMC 迁移。VSMC 的异常迁移也被认为是 AD 病理性血管重塑的重要原因。综上所述,这些研究不仅从 EC 自身功能异常方向探究了 AD 的发病机制,而且还研究了 EC 和 VSMC 间的相互联系,揭示了 miR-27a 作为潜在治疗靶点的可能性。了解 EC-VSMC 间相互作用的机制以及如何调节这一过程对于血管治疗和血管组织构建具有重要的意义。

2.6 miR-29b

马凡氏综合征是一种常染色体显性遗传的全身性结缔组织疾病,患者通常有眼部、肌肉、骨骼和心血管方面的表现,但 AA 和随后的 AD 仍然是主要的死亡原因^[11]。目前,只有预防性置换整个主动脉的手术治疗才能有效地延长马凡氏综合征患者的预期寿命。近年来,大量的研究表明,马凡氏综合征中 FBN1 基因突变导致 TGF- β 被大量激活是诱

导 AD 发生的主要原因^[31]。TGF- β 是一种多功能的细胞因子,通过调节增殖、分化、炎症、ECM 的形成等参与多种细胞内信号转导。尽管通过阻断 TGF- β 信号可以抑制马凡氏综合征模型小鼠中 AA 的形成和生长,但 TGF- β 信号如何导致 AA 的发生发展仍不清楚。最近,Merk 等^[32]通过构建 FBN1 转基因小鼠(Fbn1^{C1039G/+})发现,Fbn1^{C1039G/+}小鼠出现明显的动脉瘤样症状。进一步的实验证实,Fbn1^{C1039G/+}小鼠主动脉壁细胞的异常凋亡和 ECM 的减少是发生早期 AA 的主要原因。除此之外,还发现,随着 Fbn1^{C1039G/+}小鼠 AA 的发生发展,miR-29b 水平逐渐升高。Fbn1^{C1039G/+}小鼠产生过量的 TGF- β 抑制了核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的入核。NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,能够迅速响应机体的炎症反应和免疫应答并释放入核,通过与 DNA 结合的方式调控下游基因的表达,而 miR-29b 是 NF- κ B 的下游底物。TGF- β 和 miR-29b 的抑制物均能挽救 Fbn1^{C1039G/+}小鼠早期 AA 的发生。研究从马凡氏综合征入手,分析了过表达的 TGF- β 如何调控 miR-29b 的表达,但 miR-29b 作为调控因子,其下游仍不清楚。除此之外,NF- κ B 信号通路积极响应炎症信号,在 Ang II 诱导的动脉粥样硬化模型中,VSMC 发生明显的炎症反应,且 NF- κ B 上调^[33]。然而,在上述研究中,并未发现 Fbn1^{C1039G/+}小鼠主动脉出现炎症浸润的现象。这提示,以 FBN1 突变导致的先天性 AD 与后天形成的 AD 在形成机制上可能存在差异。FBN1 突变导致的 AD 可能更多聚焦于弹性蛋白的发育缺陷。总而言之,这项研究为马凡氏综合征早期 AA 的形成机制提供了新见解,明确了 miR-29b 作为潜在治疗靶点的应用价值,然而对于探究 AD 的发病机制仍任重道远。

2.7 miR-181b

动脉粥样硬化和早期 AA 之间关系密切,主动脉发生动脉粥样硬化,中层弹性纤维断裂,不能耐受主动脉内血流的压力从而形成 AA。在动脉粥样硬化斑块中,炎症细胞大量积累,蛋白水解酶活性增强,而这也正是腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)主要的发病机制之一^[7]。促炎巨噬细胞亚群被认为是这些炎症性心血管疾病的发病基础,其中部分原因是破坏了 MMP 与 TIMP 之间的平衡^[34]。然而,其他的巨噬细胞亚群可能发挥有益的作用,例如,通过促进 VSMC 招募,调节新生血管和促进 ECM 的形成。同样的,由巨噬细胞产生,在病理性血管中大量存在的 MMP 也有可能起到双重作

用。因此,靶向 MMP 的组织抑制物 TIMP,通过调控 TIMP 的表达水平,恢复两者之间的动态平衡,可能会显示出更一致的抗动脉粥样硬化和 AA 形成的保护作用。最近,有一项研究显示,在正常的主动脉组织中大多数巨噬细胞均表达 TIMP-3,在 AAA 组织中只有 23% 的巨噬细胞表达 TIMP-3,而 miR-181b 正是巨噬细胞 TIMP-3 蛋白表达的抑制因子。分别构建动脉粥样硬化和 AAA 模型小鼠,通过沉默 miR-181b 上调 TIMP-3 的表达来减少动脉硬化斑块和 AAA 的形成。除此之外,还发现,miR-181b 靶向结合弹性蛋白 mRNA 的 3'-UTR,在 VSMC 中通过抑制 miR-181b 可以增加弹性蛋白的表达。这意味着,miR-181b 还存在部分独立于 TIMP-3 之外的功能^[24]。这项研究聚焦于血管炎症,通过靶向 miR-181b 来调控巨噬细胞 TIMP-3 的表达,为研究动脉粥样硬化及 AAA 的机制提供新的思路 and 新的见解。然而,TIMP-3 可以抑制多个 MMP 和 ADAMS,但依赖 miR-181b 上调 TIMP-3,是否只抑制 MMP-14 的活性,而这些 MMP 又是如何单独发挥作用的,对于明确 miR-181b 是如何起到稳定 MMP 及其抑制物 TIMP 的平衡是有必要的。

3 AD 中的长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一类本身不编码蛋白、转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子。lncRNA 在表观遗传、转录和转录后等多个维度参与调控基因的表达。lncRNA 最初被认为是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具备生物学功能。然而,近年来,大量的研究显示 lncRNA 参与染色体修饰、基因组修饰、转录激活和核内运输等多种生物学功能。目前,在哺乳动物中,lncRNA 占总 RNA 的 4%~9%,许多 lncRNA 都具有保守的二级结构、一定的剪切形式及亚细胞定位,其表达是具有组织特异性的,在不同的时间和空间中受到严格的调控。正因如此,lncRNA 的作用机制非常复杂,至今仍未完全清楚,目前研究已知 lncRNA 可通过结合启动子或抑制 RNA 聚合酶 II 或介导染色质重构等影响下游基因的表达;通过与基因的转录本形成互补双链,干扰 mRNA 的剪切;作为 miRNA 的海绵,结合 miRNA 从而调控其下游靶 mRNA 的表达。在近十年中,大量的研究报道 lncRNA 参与心血管疾病的发生发展,由于其在组织分化和不同的发育阶段具有显著的时空表达特异性,因此 lncRNA

成为诊断 AD 潜在的重要生物标志物^[35]。然而到目前为止,很少有研究评估 lncRNA 在 AD 中的作用机制。该综述总结了 lncRNA 在 AD 中潜在的发病机制,并强调了其创新性和局限性,为靶向 lncRNA 研究 AD 的发病机制和潜在的治疗手段提供一些新的思路(表 2)。

表 2. 具有代表性 lncRNA 调控主动脉夹层的机制

Table 2. Mechanism of representative lncRNA regulating aortic dissection

lncRNA	细胞类型	变化	靶点	功能
H19	VSMC	增加	HIF1 α / miR-193b-3p	促进凋亡/ 表型转换 ^[36-37]
LINC01278	VSMC	下降	miR-500b-5p	抑制表型转换 ^[38]
PTENT1	VSMC	增加	miR-21	促进表型转换 ^[39]
XIST	VSMC	增加	miR-17	促进凋亡 ^[40]
CDKN2B-AS1	VSMC	增加	CDKN2B	促进凋亡 ^[41]
HIF1A-AS2	VSMC	增加	miR-33b	促进表型转换 ^[42]
ENSG 00000269936	VSMC	增加	MAP2K6	抑制胶原合成 ^[43]

3.1 H19

H19 是第一个被鉴定在 AA 的发生发展中具有重要功能的 lncRNA。Li 等通过对 Ang II 和猪胰腺弹性蛋白酶诱导的小鼠 AA 进行测序鉴定到 H19。在 AA 的发生发展中,H19 显著上调,抑制 H19 的表达可有效抑制上述模型鼠 AA 的生长。从机制上来讲,H19 通过胞质和胞核的双重效应与缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)相互作用,从而诱导 VSMC 凋亡。最近,有文献报道,H19 在 AD 中也发挥重要作用。Ren 等^[36]通过分子实验结合生物信息学分析发现,血小板源性生长因子 BB(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)诱导的 HASMC 中,H19、MMP-2 和 MMP-9 表达上调,miR-193b-3p、 α -SMA 和 SM22 α 表达下调;沉默 H19 可以抑制 PDGF-BB 诱导的 HASMC 表型转换。动物实验证明沉默 H19 和上调 miR-193b-3p 可以显著降低 AD 模型鼠胸主动脉病理损伤^[37]。提示 H19 是 AD 新的治疗靶点。这些研究奠基了 lncRNA 在 AD 中的潜在作用,并强调了 lncRNA 作为诊断标志物和靶向治疗的应用价值。

3.2 LINC01278

高通量测序是目前检测损伤组织和正常组织之间差异表达基因的常用手段,可以更好更快地帮

助科研人员发现差异基因的表达。由于 AD 中相关的差异基因数目众多,又受到年龄、种族和性别等基本参数的影响,从而导致患有相同疾病的患者常常表现出不同的基因图谱。Wang 等^[38]通过高通量测序结合多种生物信息学手段发现,在 AD 组织中 LINC01278 和 ACTG2 的表达下调,miR-500b-5p 的表达上调。通过过表达或敲低 LINC01278 的表达,分别减弱或增强了 VSMC 的表型转换。双荧光素酶报告基因证实, LINC01278 靶向结合 ACTG2 的 miR-500b-5p。综上所述, LINC01278/miR-500b-5p/ACTG2 信号通路在开发 AD 的诊断标志物和靶向治疗方面具有潜在的作用。

3.3 PTENT1 和 XIST

PTENP1 是第 10 号染色体缺失的磷酸酯酶和张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue-deleted chromosome ten gene, PTEN)的假基因,在 AD 组织中均上调。过表达 PTENP1 显著增加 PTEN 蛋白的表达,诱导细胞凋亡。相反,抑制 PTENP1 可挽救 H₂O₂ 诱导的 HASMC 凋亡。在机制上,PTENP1 作为 miR-21 的海绵,内源性竞争 miR-21 和 PTEN 转录本的结合,释放 PTEN^[39]。经免疫印迹分析显示,HASMC 中 AKT 磷酸化、细胞周期蛋白 D1 和细胞蛋白 E 表达下调,这可能是 AD 中 PTEN 过表达的结果。除此之外,在 Stanford type A 型 AD 中, XIST 作为 miR-17 的分子海绵也正向调控 PTEN 的表达。敲低 XIST 通过下调 PTEN 挽救 VSMC 的凋亡,从而缓解 AD 的进展^[40]。综上所述,PTENT1 和 XIST 是治疗 AD 的潜在靶点。

3.4 其他潜在的 lncRNA

Lin 等^[44]发现 RP11-465L10.10 和 MMP-9 在 TAD 患者组织中高度表达,过表达 RP11-465L10.10 促进 VSMC 的表型转换和 MMP-9 的表达。Zhao 等^[41]通过实时荧光定量 PCR 检测到细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B 反义 RNA1(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B-antisense RNA 1, CDKN2B-AS1)在 TAD 组织中高表达。机制上,CDKN2B-AS1 作为 miR-320d 的分子海绵,通过抑制 miR-320d 调控 STAT3 的表达。平滑肌和内皮细胞富集的迁移/分化相关 lncRNA(smooth muscle and endothelial cell-enriched migration/differentiation-associated lncRNA, SENCRA)过表达抑制 VSMC 的增殖和迁移,维持了 VSMC 的收缩表型^[45]。先前文献证实缺氧诱导因子 1 α 反义 RNA2(hypoxia-inducible factor-1 α -antisense RNA 2, HIF1A-AS2)在 AD 组织中具有显著变化,最

近文献报道 HIF1A-AS2 通过 miR-33b/HMGA2 轴调控 VSMC 的增殖、迁移和表型转换^[42]。此外, ENSG00000269936 通过顺式靶向其邻近基因 MAP2K6,从而介导 AD 的发生。值得注意的是, MAPK 信号通路被报道参与调节 AD 的进展。lncRNA-1421 通过反式调节 TIMP-3、FBLN5 和 ACTA2 的表达来调节 TAD 的发展,这些表达通过不同的方式参与 AD 的发展^[43]。尽管在这些研究中存在自身的局限性,但为 AD 的发病机制提供了新的见解,并可能揭示了 lncRNA 在未来预防或治疗 AD 中的重要作用。

4 AD 中的环状 RNA

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类经

mRNA 前体反向剪接形成的共价闭合环状结构的特殊非编码 RNA,不具备 5'帽子结构和 3'poly A 结构,且比线性 RNA 更稳定,不易受 RNA 外切酶的影响。circRNA 在 20 世纪 90 年代被发现,长期以来被认为是转录的附属品,并不具备任何功能。近年来,随着 RNA 测序技术的不断提高,已在哺乳动物中鉴定到数千个内源性 circRNA,且参与多种疾病的发生发展。circRNA 来源广泛、保守、具有组织特异性,在表观遗传、转录后修饰中调控宿主基因的表达。目前已知的 circRNA 的功能包括作为 miRNA 或蛋白的分子海绵,调控宿主基因的选择性剪接或表达,自身潜在的翻译功能,以及调控 m6A 的修饰^[46]。尽管在 AD 中 circRNA 的研究不多,但这些特性表明 circRNA 可能是疾病诊断的理想生物标志物(表 3)。

表 3 具有代表性 circRNA 调控主动脉夹层的机制
Table 3. Mechanism of representative circRNA regulating aortic dissection

circRNA	细胞类型	变化	靶点	功能
circCdy1	巨噬细胞	增加	IRF4/let-7	促进血管炎症 ^[47]
hsa-circRNA-101238	VSMC	增加	miR-320a	促进凋亡 ^[48]
hsa-circRNA-104634	VSMC	增加	miR-145-3p	促进表型转换 ^[48]
hsa-circRNA-104349	VSMC	增加	miR-26a-3p	促进凋亡 ^[48]
hsa-circRNA-102683	VSMC	增加	miR-29b-1-5p	促进凋亡 ^[48]
circMAPK3	VSMC	增加	miR-1273	促进血管炎症 ^[49]
circFUND3B	VSMC	增加	miR-143-3p	促进 ECM 降解 ^[50]

4.1 circCdy1

巨噬细胞极化在调控 AAA 的形成中发挥重要的作用。Song 等^[47]发现 circCdy1 在 M1 型巨噬细胞中高度表达。过表达 circCdy1 通过促进 M1 型巨噬细胞极化,加速 Ang II 诱导的 AAA 形成。在机制上, circCdy1 通过抑制干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 入核促进血管炎症,从而诱发 AAA 的形成。此外, circCdy1 还可以作为 let-7 的海绵,促进巨噬细胞中 C/EBP- δ 的表达以诱导巨噬细胞极化。提示 circCdy1 从多方面调控血管炎症的形成,是治疗 AAA 的潜在靶点。

4.2 其他潜在的 circRNA

Zou 等^[48]发现在 TAD 中存在 8 173 个差异表达的 circRNA。其中, hsa-circRNA-101238、hsa-circRNA-002271、hsa-circRNA-104634、hsa-circRNA-104349 的表达上调。经生物信息学分析发现,与 TAD 相关的 miRNA 可被上述 circRNA 调控。例如, hsa-circRNA-101238 可以与 miR-320a 相互作用,从而导致 MMP-9 水平

升高; hsa-circRNA-104349 和 hsa-circRNA-104634 分别与 miR-26a-3p 和 miR-145-3p 相互作用,促进 VSMC 表型转换或凋亡; hsa-circRNA-102683 和 hsa-circRNA-104033 分别抑制 miR-29b-1-5p 和 miR-195-3p 的表达,从而促进细胞凋亡和 ECM 降解,并刺激胶原重构。此外, Tian 等^[49]经 circRNA-miRNA-mRNA 网络分析证实, circMAPK3 可以与 miR-1273g-3p 相互作用,从而调节酪氨酸蛋白激酶 FGR 的表达。ROC 分析进一步证实血清中 circMAPK3 的诊断价值。Liu 等^[50]发现 circFUND3B 在主动脉瘤组织中高表达,机制上, circFUND3B 作为 miR-143-3p 的分子海绵,调控 ADAM10 的表达从而参与 AA 的形成。综上所述,在人类中稳定存在的 circRNA 有望成为 AD 治疗的潜在靶点和诊断疾病的生物标志物,但仍需要大量的生物学实验来进行验证。

5 小 结

综上所述,非编码 RNA 在 AD 中扮演了重要的

角色,通过介导血管炎症、EC 行为、VSMC 的表型转换等参与调控 AD 的发生发展,如 miR-31-5p、miR-134-5p、miR-21、miR-30a 等,已在动物模型和人类病理样本中得到验证并指出了其信号通路。但在 lncRNA 中只有 H19、LINC01278、PTENT1 和 XIST 等给出了明确的信号通路。此外, circCdy1 被证实通过调控巨噬细胞诱导 AAA 的发生发展,然而其在 AD 中如何发挥作用仍不得而知。总的来说, miRNA 在 AD 中作为生物标志物以及治疗靶点较为成熟,以 miRNA 为靶点形成的靶向药物在临床应用中具有潜在的研究价值。同样,随着科学技术的发展,通过芯片测序和微阵列得到大量的潜在调控 AD 的 lncRNA 和 circRNA,但其确切的功能和机制尚不清楚,需要进一步的生物学实验来验证。miRNA、lncRNA 和 circRNA 在血液中稳定存在,可以作为检测 AD 进展的生物标志物。然而,血液中游离的非编码 RNA 可能由多脏器分泌释放,因此有必要在相关动物模型或人 AD 组织中鉴定并验证其异常表达。除此之外,作为 AD 的生物标志物或治疗靶点有必要在 AD 发生相关的细胞(EC、VSMC 和免疫细胞)中进行鉴定,这将有助于深入了解 AD 发展过程中细胞类型特异性变化,可以更好地选择靶向组织。

目前,对于 AD 仍没有有效的治疗方法。最近开发的一种阳离子纳米颗粒包装的 miRNA 载体药物,由于其特异性较低,仅适用于 TAD 易感人群(马凡氏综合征)^[51]。AD 的发生机制仍未完全阐明,如腹主动脉夹层与 TAD 之间;基因突变诱导的先天性 AD 与后天形成的 AD 之间存在不同的发生机制,因此相同的非编码 RNA 在不同 AD 模型中发挥不同的功能。此外,近年来 AD 中非编码 RNA 的研究大多数集中于 VSMC 中,有必要扩展到 EC 和巨噬细胞中。对于 AD 的发病机制、非编码 RNA 的生物学功能以及新的治疗策略有必要进行更加深入地研究,未来可能成为 AD 治疗、诊断的有效手段。

[参考文献]

- [1] NIENABER C A, CLOUGH R E, SAKALIHASAN N, et al. Aortic dissection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16053.
- [2] FLETCHER A J, SYED M B J, AITMAN T J, et al. Inherited thoracic aortic disease: new insights and translational targets[J]. *Circulation*, 2020, 141(19): 1570-1587.
- [3] KUMAR S, BOON R A, MAEGDEFESSEL L, et al. Role of non-coding RNAs in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 619-630.
- [4] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 5-18.
- [5] JUSIC A, THOMAS P B, WETTINGER S B, et al. Noncoding RNAs in age-related cardiovascular diseases[J]. *Ageing Resh Rev*, 2022, 77: 101610.
- [6] SEN I, ERBEN Y M, FRANCO-MESA C, et al. Epidemiology of aortic dissection[J]. *Semin Vasc Surg*, 2021, 34(1): 10-17.
- [7] POSTNOV A, SUSLOV A, SOBENIN I, et al. Thoracic aortic aneurysm: blood pressure and inflammation as key factors in the development of aneurysm dissection[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(28): 3122-3127.
- [8] 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.
- [9] XU H Q, ZONG Y, WAN H Q, et al. Role of microRNA in regulating matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in aortic aneurysm[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 529-534.
- [10] FRANGOGIANNIS N G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146.
- [11] RODRIGUES BENTO J, MEESTER J, LUYCKX I, et al. The genetics and typical traits of thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2022, 23: 223-253.
- [12] MILEWICZ D M, BRAVERMAN A C, DE BACKER J, et al. Marfan syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 64.
- [13] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): 2110-2116.
- [14] ZHANG M J, ZHOU Y, CHEN L, et al. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 145(2): 119-130.
- [15] HERBERT S P, STAINIER D Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(9): 551-564.
- [16] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis of human diseases[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1281-1324.
- [17] GONZALEZ D M, MEDICI D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344): re8.
- [18] HA M, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524.
- [19] GUAN Y, SONG X, SUN W, et al. Effect of hypoxia-induced microRNA-210 expression on cardiovascular disease and the underlying mechanism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4727283.
- [20] ZHOU B, WU L L, ZHENG F, et al. miR-31-5p promotes oxidative stress and vascular smooth muscle cell migration in spontaneously hypertensive rats via inhibiting FND5 expression[J]. *Bio-medicines*, 2021, 9(8): 1009.
- [21] WANG Y, DONG C Q, PENG G Y, et al. MicroRNA-134-5p regulates media degeneration through inhibiting VSMC phenotypic switch and migration in thoracic aortic dissection[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 284-294.
- [22] HUANG X, YUE Z, WU J, et al. MicroRNA-21 knockout exacerbates angiotensin II-induced thoracic aortic aneurysm and dissection in mice with abnormal transforming growth factor- β -SMAD3 signaling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 1086-1101.

- [22] YU Y, SHI E, GU T, et al. Overexpression of microRNA-30a contributes to the development of aortic dissection by targeting lysyl oxidase[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(6): 1862-1869.
- [23] SUN Y, XIAO Y, SUN H, et al. miR-27a regulates vascular remodeling by targeting endothelial cells' apoptosis and interaction with vascular smooth muscle cells in aortic dissection[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7961-7975.
- [24] DI GREGOLI K, MOHAMAD ANUAR N N, BIANCO R, et al. MicroRNA-181b controls atherosclerosis and aneurysms through regulation of TIMP-3 and elastin[J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 49-65.
- [25] YANG K, REN J, LI X, et al. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2442-2453.
- [26] MIANO J M. Myocardin in biology and disease[J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(1): 3-19.
- [27] WANG K J, ZHAO X, LIU Y Z, et al. Circulating miR-19b-3p, miR-134-5p and miR-186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3): 1015-1029.
- [28] FANG J Y, RICHARDSON B C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5): 322-327.
- [29] CHEN W, YANG A, JIA J, et al. Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741.
- [30] WU R, ZHAO B, REN X, et al. MiR-27a-3p targeting GSK3 β promotes triple-negative breast cancer proliferation and migration through Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6241-6249.
- [31] GOLDFINGER J Z, HALPERIN J L, MARIN M L, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16): 1725-1739.
- [32] MERK D R, CHIN J T, DAKE B A, et al. miR-29b participates in early aneurysm development in Marfan syndrome[J]. *Circ Res*, 2012, 110(2): 312-324.
- [33] SAHAR S, DWARAKANATH R S, REDDY M A, et al. Angiotensin II enhances interleukin-18 mediated inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells: a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2005, 96(10): 1064-1071.
- [34] MAGUIRE E M, PEARCE S W A, XIAO R, et al. Matrix metalloproteinase in abdominal aortic aneurysm and aortic dissection[J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(3): 118.
- [35] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407.
- [36] REN M, WANG T, WEI X, et al. LncRNA H19 regulates smooth muscle cell functions and participates in the development of aortic dissection through sponging miR-193b-3p[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): BSR20202298.
- [37] 余皓, 冯松林, 施森. 长链非编码 RNA H19 调节微小 RNA 影响腹主动脉瘤形成的潜在机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 37-41.
- YU H, FENG S L, SHI S. Potential mechanism of long non-coding RNA H19 regulating microRNA and influencing abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 37-41.
- [38] WANG W, LIU Q, WANG Y, et al. LINC01278 sponges miR-500b-5p to regulate the expression of ACTG2 to control phenotypic switching in human vascular smooth muscle cells during aortic dissection[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9): e018062.
- [39] LAI Y, LI J, ZHONG L, et al. The pseudogene PTENP1 regulates smooth muscle cells as a competing endogenous RNA[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(13): 1439-1455.
- [40] ZHANG X, WU H, MAI C, et al. Long noncoding RNA XIST/miR-17/PTEN axis modulates the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells to affect stanford type a aortic dissection[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 53-62.
- [41] ZHAO X, CHENG S, LI S, et al. CDKN2B-AS1 aggravates the pathogenesis of human thoracic aortic dissection by sponge to miR-320d[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 592-601.
- [42] ZHANG K, QI Y, WANG M, et al. Long non-coding RNA HIF1A-AS2 modulates the proliferation, migration, and phenotypic switch of aortic smooth muscle cells in aortic dissection via sponging microRNA-33b[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6383-6395.
- [43] SUN J, CHEN G, JING Y, et al. LncRNA expression profile of human thoracic aortic dissection by high-throughput sequencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1027-1041.
- [44] LIN Y, HUANG H, YU Y, et al. Long non-coding RNA RP11-465L10.10 promotes vascular smooth muscle cells phenotype switching and MMP9 expression via the NF- κ B pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1776.
- [45] SONG Y, WANG T, MU C, et al. LncRNA SENCOR overexpression attenuated the proliferation, migration and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in aortic dissection via the miR-206/myocardin axis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(6): 1560-1570.
- [46] 邓阳欢, 杨建安, 刘银河. 环状 RNA 与获得性主动脉疾病的研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 724-729.
- DENG Y H, YANG J A, LIU Y H. Current status of research on circular RNA and acquired aortic diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(8): 724-729.
- [47] SONG H, YANG Y, SUN Y, et al. Circular RNA Cdy1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by inducing M1 macrophage polarization and M1-type inflammation[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 915-931.
- [48] 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.
- [49] TIAN C, TANG X, ZHU X, et al. Expression profiles of circRNAs and the potential diagnostic value of serum circMARK3 in human acute stanford type A aortic dissection[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0219013.
- [50] LIU Y, ZHONG Z, XIAO L, et al. Identification of circ-FNDC3B, an overexpressed circRNA in abdominal aortic aneurysm, as a regulator of vascular smooth muscle cells[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6): 1387-1398.
- [51] XU C, ZHANG Y, XU K, et al. Multifunctional cationic nanosystems for nucleic acid therapy of thoracic aortic dissection[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3184.