

# miRNAs 调控动脉粥样硬化相关细胞功能研究进展

陈笑梅, 牟雅琳, 吕鹏, 刘刚\*

(厦门大学公共卫生学院, 分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102)

**摘要:** 动脉粥样硬化及其所引起的恶性心血管事件, 如心肌梗死、中风, 是当今社会最主要的致死和伤残疾病。miRNAs 是生物进化过程中的一组高度保守的非编码单链 RNA 小分子, 是动脉粥样硬化病理生理细胞效应的主要调节者。该文主要综述了 miRNAs 在动脉粥样硬化发展进程中, 对内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞功能的调节作用。

**关键词:** miRNA; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 巨噬细胞

**中图分类号:** R543      **文献标志码:** A

动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病的主要原因。典型动脉粥样硬化的进程可分为四个阶段: 第一阶段为启动期即内皮激活与损伤期, 第二阶段为发生期即内膜下脂质沉积、泡沫细胞的形成; 第三阶段为进展期即平滑肌细胞增殖与迁移、斑块内坏死核心增大、血管新生等; 最后的阶段为终点期, 即不稳定性的斑块破裂引发急性冠状动脉事件<sup>[1]</sup>。上述病理过程主要涉及血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的功能改变。miRNAs 是一类由内源基因编码的长度约为 19~23 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 其广泛存在于各种生物体的基因组中, 如病毒、植物或多细胞动物, 参与转录后基因表达调控。目前, 已经有大量的研究表明 miRNAs 在动脉粥样硬化发展过程中发挥着重要的作用, 本文将分别从 miRNAs 对内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞功能的影响进行综述。

## 1 动脉粥样硬化的分子细胞生物学基础

动脉壁是由内皮细胞构成的内膜、血管平滑肌细胞构成的中膜以及包含肥大细胞等物质的外膜所组成的三层结构 (图 1(a))。

在正常的生理条件下, 内皮细胞会阻挡外界物质如: 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 外周血中的单核巨噬细胞等进入到动脉壁中; 但是在高血压等病理

收稿日期: 2018-05-11

录用日期: 2018-07-11

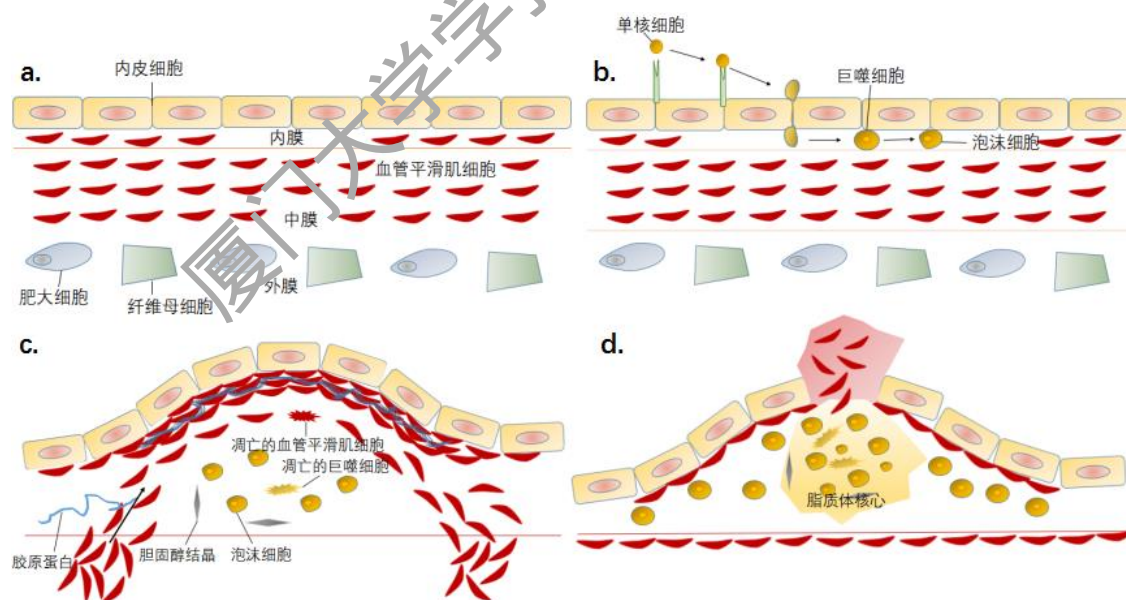
基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFA0205201, 2014CB744503, 2013CB733802); 国家自然科学基金(81422023, 51273165, U1705281, U1505221); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(ncet-13-0502)

\*通信作者: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

条件下，内皮细胞被激活，通透性改变，外界物质就会穿过内皮细胞进入到中膜<sup>[2]</sup>。内皮细胞的激活与损伤是动脉粥样硬化的早期事件。病理条件下，内皮细胞被激活，通透性改变，使得外周血中的单核细胞、脂质等物质穿过内皮细胞进入到中膜中，单核巨噬细胞发展成熟为巨噬细胞，并吞噬被氧化的低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)，发展成为泡沫巨噬细胞<sup>[4]</sup>（图 1(b)）。伴随着内皮型一氧化氮合酶（endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS）的表达上调，NF- $\kappa$ B 信号通路的激活，黏附分子 1（vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1）的表达升高等特征<sup>[3]</sup>。

由于外周血中的单核巨噬细胞、脂质等穿过内皮细胞进入到中膜，导致中膜环境发生改变。中膜的血管平滑肌细胞开始逐渐迁移至内膜，其表型也发生改变，并促进胶原蛋白、弹性蛋白等纤维帽成分的形成<sup>[5]</sup>；同时泡沫细胞和血管平滑肌细胞在疾病发展过程中会发生死亡，有些为凋亡，释放出的胞外脂质和自身的细胞碎片会逐渐积聚，慢慢形成脂质坏死核心（图 1(c)）。血管平滑肌细胞的表型转化与移行在动脉粥样硬化的发展过程中扮演着非常重要的角色。

最后病变进一步发展，斑块处的巨噬细胞和血管平滑肌细胞死亡或凋亡，释放出的脂质和细胞碎片逐渐堆积形成坏死核心，当病变严重时，薄弱的纤维帽破裂就有可能导致血栓的发生（图 1(d)）。



(a) 正常动脉壁层状结构；(b) 病变早期内皮细胞的激活；(c) 病变发展期血管平滑肌细胞的表型转化与移行；(d) 病变后期血栓的发生（参考文献[6]，经修改）。

图 1 动脉粥样硬化发展过程

Fig.1 Stages in the development of atherosclerotic lesions

## 2 miRNA 对内皮细胞功能的影响

### 2.1 miRNA-126

miRNA-126 特异性高表达于内皮细胞中, 研究表明其具有抑制动脉粥样硬化的效应。Tamia 等<sup>[7]</sup>研究表明 miRNA-126 在内皮细胞上有丰富的表达, 可抑制黏附分子 VCAM-1 的表达。趋化因子配体 12 (CXC-chemokine ligand 12, CXCL12) 的受体 CXCR4 由重组人 G 蛋白信号转导调控因子 16 (recombinant human regulator of G-protein signaling 16, RGS16) 蛋白负调节, 而 miRNA-126 可直接抑制 RGS16 表达, 增加 CXCL12 在内皮细胞的表达, 减少炎性细胞招募和血液血管平滑肌细胞祖细胞含量, 形成更稳定的斑块从而抑制动脉粥样硬化的发展<sup>[8]</sup>。另有研究表明, miRNA126-5p 通过抑制内皮细胞增殖负调节因子 (delta-like 1 homolog, Dlk1) 生成进而提高内皮细胞的增殖, 抑制动脉粥样硬化斑块形成<sup>[9]</sup>。

### 2.2 miRNA-221/222

miRNA-221/222 能够促进内皮细胞的分化, 但同时也抑制了内皮细胞的增殖、迁移与促进血管新生的活性, 因而 miRNA-221/222 对于维持内皮细胞的完整性与静止状态有着重要的作用。Li 等<sup>[10]</sup>发现在用高糖处理人脐静脉, 造成内皮功能障碍时可诱导 miRNA-221 的表达, 进而使干细胞因子 c-kit 表达水平下降; 而抗 miRNA-221 寡核苷酸 (AMO221) 对内皮细胞处理后, miRNA-221 的表达水平下降, c-kit 的表达水平则上升。Suarez 等<sup>[11]</sup>发现在核糖核酸酶 III 核酸内切酶 Dicer 基因沉默后, eNOS 的蛋白水平下调, 再于内皮细胞上转染 miRNA-221 和 miRNA-222, 可使 eNOS 的蛋白水平重新恢复。近年有研究表明, 在人脐静脉内皮细胞中表达的 miRNA-221/222, 可以抑制血管紧张素 II 诱导的 E26 转录因子 1 及下游基因的表达, 包括 VCAM-1、单核细胞化学趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、重组人血管内皮生长因子受体-1, 从而阻止炎症反应的发生<sup>[12]</sup>。这些研究表明, miRNA-221/222 通过调节 c-kit、eNOS 来抑制动脉粥样硬化的进程。

### 2.3 miRNA-21

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是能够增殖分化为成熟血管内皮细胞的前体细胞, 具有促新生血管生成、修复损伤血管以及改善内皮细胞功能, 从而抑制动脉粥样硬化进程的作用。Zuo 等<sup>[13]</sup>发现动脉粥样硬化病变和暴露于低氧环境中的 EPCs 中, miRNA-21 的表达量上调, 且内皮祖细胞的增殖能力增强, miRNA-21 通过靶向结合 E3 泛

素连接酶 1 (WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1, WWP1) 的 3'-UTR 抑制 WWP1 的表达, 进而激活转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号通路, 抑制 EPC 的增殖, 发挥诱导动脉粥样硬化的作用。此外, Zhou 等<sup>[14]</sup>通过振动剪切应力诱导 miRNA-21 在人脐静脉内皮细胞中转录水平上的表达, 发现 miRNA-21 能增加 VCAM-1、MCP-1 等黏附分子的表达, 促进单核细胞在内皮细胞上的黏附。

## 2.4 miRNA-155

miRNA-155 与内皮功能的关系密切, 但其在动脉粥样硬化中的作用尚存在争议。Wu 等<sup>[15]</sup>研究显示在肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 刺激的内皮细胞中, miRNA-155 可调控内皮细胞的炎症反应, 降低 NF $\kappa$ B-p56 和粘附分子的表达, 抑制巨噬细胞粘附到内皮细胞上, 发挥抗炎作用。有研究表明 miRNA-155 通过靶向结合转录因子 BACH1 (1 型血色素氧化酶 HO-1 的抑制剂) 的 mRNA, 促进 HO-1 的表达, 保护内皮细胞, 而起到抗炎的作用<sup>[16]</sup>。

然而 miRNA-155 也是炎症介质诱导免疫反应的中心调节器, miRNA-155 被认为是一种促炎症的小分子 RNA。Sun 等<sup>[17]</sup>研究指出, miRNA-155 对内皮功能具有不利作用, 可直接抑制内皮细胞中 eNOS 的表达进而减少 NO 的生成, 使内皮舒张功能受损。以上研究结果表明 miRNA-155 在内皮细胞中有促炎的作用。

由于 miRNAs 的多靶点作用机制及动脉粥样硬化各阶段病理性改变的复杂性, 因此 miRNAs 可表现出多种甚至相反的生物学作用。miRNA-155 是否通过影响内皮功能对动脉粥样硬化产生影响, 需要进一步的实验验证。

## 2.5 miRNA-92a

Liu 等<sup>[18]</sup>研究报道, miRNA-92a 可能是通过调控血管内皮细胞 Kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 以及内皮细胞 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor 4, KLF4) 的表达水平来发挥作用。Menno 等<sup>[19]</sup>也指出 KLF2 和 KLF4 可作为 miRNA-92a 的靶点, 上调 miRNA-92a 的表达可抑制 KLF2 和 KLF4 的表达, 从而促进动脉粥样硬化的发展。Loyer 等<sup>[19]</sup>研究表明 miRNA-92a 在 ox-LDL 存在时, 更容易在低血流剪切力的血管内皮细胞高表达, 加剧 ox-LDL 对内皮细胞的损伤。另一研究显示, 在高浓度尿酸的情况下, miRNA-92a 下调可促进 KLF2 的表达, 进而抑制血管内皮细胞生长因子 A 的表达, 最终抑制动脉粥样硬化的进程<sup>[20]</sup>。

除了以上 5 种 miRNAs 之外, miRNA-10a、miRNA-98、miRNA-103、miRNA-210、

miRNA-34a 等也均有报道对内皮细胞具有一定的调控作用，从而影响动脉粥样硬化的进程（表 1）。

表 1 miRNAs 对内皮细胞的调节

Tab. 1 Regulation of endothelial miRNAs in atherosclerosis

miRNA	靶基因或下游效应因子	对内皮细胞的调节	对动脉粥样硬化进程的影响	参考文献
miRNA-221/222	c-Kit/eNOS/p27/p57	↑ 新生血管生成	抑制	[10, 11]
miRNA-92a	KLF4/KLF2/MKK4/SOCS5	↑ 炎症反应和内皮细胞活化	促进	[18]
miRNA-155	eNos/MAP3K10/P56	↑ 黏附分子 ↓ 屏障功能	未知	[15-17]
miRNA-10a	MAP3K7, $\beta$ TRC	↓ 内皮细胞活化	抑制	[21]
miRNA-126	VCAM-1/PIK3R	↓ 凋亡和内皮细胞活化	抑制	[22]
miRNA-21	wwp1/VCAM-1/MCP-1	↑ 内皮细胞活化	促进	[13, 14]
miRNA-10a	VCAM-1/E-selectin/MAP3K7	↓ 内皮细胞活化	抑制	[23]
miRNA-712	TIMP3/MMP	↑ 内皮细胞活化	促进	[24]
miRNA-98	LOX-1	↓ 内皮细胞活化	抑制	[25]
miRNA-103	KLF4	↑ 炎症反应和内皮细胞活化	促进	[8, 26]
miRNA-34a	SIRT1/eNOS	↓ 屏障功能	促进	[27-29]
miRNA-204	SIRT1/eNOS	↓ 屏障功能	促进	[29]
miRNA-146	eNOS	↑ 屏障功能	抑制	[30]

注：↑表示促进，↓表示抑制，下同。MKK4.丝裂原活化蛋白激酶 4；SOCS5.细胞因子信号抑制蛋白 5；MAP3K7/10.丝裂原活化蛋白激酶 3K7/3K10；PIK3R.磷酸酯酶；E-selectin.E 选择素；TIMP3.基质金属蛋白酶抑制剂 3；LOX-1.植物血凝素氧化低密度脂蛋白受体-1；SIRT1.去乙酰化酶 1。

### 3 miRNA 对血管平滑肌细胞功能的影响

#### 3.1 miRNA-143/145

miRNA-143/145 是丰富表达于 VSMC 的两个高度保守的 miRNAs 编码的双顺反子基因簇，通过一些转录因子如血清反应因子、共激活因子、心肌素和心肌素相关转录因子等对 VSMC 的分化起着至关重要的作用<sup>[31]</sup>。有文献报道 miRNA-143/45 是 VSMC 表型转换的关键，miRNA-143/145 的过表达可以上调与 VSMC 表型转换有关基因的表达，如血管平滑肌  $\alpha$  肌动蛋白 (smooth muscle  $\alpha$ -actin, SM $\alpha$ -actin)，肌球蛋白重链，促进 VSMC 向收缩型转变<sup>[32]</sup>。Cheng 等<sup>[33]</sup>发现 miRNA-145 是正常大鼠颈动脉中表达最丰富的 miRNA，且选择性在 VSMC 中表达，并且在用血小板衍生生长因子 (PDGF) 所诱导的 VSMC 去分化模型中以及

球囊扩张损伤的大鼠颈动脉模型中,发现 miRNA-145 是 VSMC 的一种表型标志物与表型调节物。Cordes 等<sup>[34]</sup>发现 miRNA-145 和 miRNA-143 靶向转录因子网络包括 KLF4、钙调蛋白激酶和转录因子家族成员 ETS-1(E-Twenty-Six-1), 可促进 VSMC 分化和抑制其增殖。另有研究显示, miRNA-143/145 敲除的大鼠动脉 VSMC 上 SM $\alpha$ -actin 和肌球蛋白重链表达明显下调, 导致伪足小体形成, 促进 VSMC 增殖和移行<sup>[35]</sup>。miRNA-143 通过调节血小板源性生长因子受体  $\alpha$  和蛋白激酶 C- $\epsilon$  表达, 而 miRNA-145 则通过调节集束蛋白表达影响伪足小体形成<sup>[36]</sup>。上述研究证明 miRNA-145 和 miRNA-143 对血管平滑肌的表型及分化有调节作用, 可以抑制动脉粥样硬化的进程。

### 3.2 miRNA-221/222

Liu 等<sup>[37]</sup>发现在小鼠受伤的 VSMC 中 miRNA-221 和 miRNA-222 的表达量上调, 并出现 VSMC 的增殖, 而在敲除 miRNA-221 和 miRNA-222 的小鼠模型中, 其 VSMC 的增殖被抑制, 这种现象的出现是由于 miRNA-221 和 miRNA-222 靶向结合细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p27 和 p57 来调节 VSMC 的增殖与迁移。另外, Davis 等<sup>[38]</sup>用分子模拟技术过表达 miRNA-221/222 可减少 VSMC 收缩型标记物表达, 促进增殖和移行, 而拮抗 miRNA-221/222 则产生相反作用。上述研究表明, miRNA-221 和 miRNA-222 在 VSMC 的增殖和移行过程中发挥着重要的作用。

### 3.3 miRNA-663

Li 等<sup>[39]</sup>发现 miRNA-663 在 PDGF-BB 刺激的 VSMC 中表达下调, 但在分化的 VSMC 中表达增加。另外, 过表达 miRNA-663 可以上调与 VSMC 分化有关的基因的表达, 比如 SM $\alpha$ -actin、肌球蛋白相关蛋白 SM22 $\alpha$  和钙调节蛋白、肌球蛋白重链, 并抑制 PDGF-BB 诱导 VSMC 增殖和移行<sup>[39]</sup>。过表达 miRNA-663 可显著抑制下游基因的表达, 如 *Jun B* 基因、下游肌球蛋白轻链 9 (*myosin light chain 9, MYL9*) 基因和基质金属蛋白酶 9(*matrix metalloproteinase9, MMP-9*) 基因<sup>[39]</sup>。这些结果表明, miRNA-663 是通过靶向 *Jun B* /*MYL9* 来调节 VSMC 表型的转化。

除上述 3 种 miRNAs 之外, miRNA-92a、miRNA-135b-5p、miRNA-499a-3p、miRNA-let-7g、miRNA-99a 和 miRNA-504 等均有相关报道其与 VSMC 调控有关, 进而影响动脉粥样硬化的进程(表 2)。

表 2 miRNAs 对血管平滑肌细胞的调节

Tab. 2 Regulation of vascular smooth muscle cell miRNAs in atherosclerosis

miRNA	靶基因或下游效应因子	对 VSMC 的调节	对动脉粥样硬化	参考文献
-------	------------	------------	---------	------

			进程的影响	
miRNA-221/222	c-Kit/p27/p57	↑ VSMC 增殖和移行	促进	[37, 40]
miRNA-92a	MKK4/JKN	↓ VSMC 增殖和移行	抑制	[8]
miRNA-135b-5p	MEF2C	↑ VSMC 增殖和移行	促进	[41]
miRNA-499a-3p	MEF2C	↑ VSMC 增殖和移行	促进	[41]
miRNA-let-7g	LOX-1	↓ VSMC 增殖和移行	抑制	[42]
miRNA-143/145	AGT/AT2R/ACE-1/AC	↓ VSMC 增殖和移行	抑制	[32, 35]
	E-2/ Elk-1/KLF5	↑ VSMC 分化		
miRNA-663	JunB/MMP-9	↑ VSMC 分化	抑制	[39]
miRNA-99a	mTOR/IGF-1R	↑ VSMC 增殖和移行	促进	[29, 43]
miRNA-504	Grb10/Erg2	↑ VSMC 增殖和移行	促进	[29]

注: MEF2C:肌细胞增强因子-2C; AGT.血管紧张素原; AT2R.血管紧张素 II 受体; ACE-1/2.血管紧张素转化酶抑制剂 1/2; Elk-1.核转录因子 E-26 样蛋白; mTOR.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; IGF-1R.胰岛素样生长因子 1 受体; Grb10.生长因子结合蛋白 10; Erg2:Eag 相关蛋白 2。

## 4 miRNA 对巨噬细胞功能的影响

### 4.1 miRNA-155

Li 等<sup>[44]</sup>发现钙调控热稳定蛋白 (calcium-regulated heat stable protein 1, CARHSP1)是 miRNA-155 的一个靶点,提高 miRNA-155 的表达可通过调控 CARHSP1-TNF- $\alpha$  通路,来延缓泡沫巨噬细胞的形成。Tian 等<sup>[45]</sup>通过 qRT-PCR 技术发现 miRNA-155 在 APOE<sup>-/-</sup>小鼠的巨噬细胞中高表达,认为细胞调控因子 HMG 盒转录因子 1(HMG-box transcription factor 1, HBP1)是 miRNA-155 的新的作用靶点。通过递送 miRNA-155 拮抗剂抑制 miRNA-155 的表达,发现巨噬细胞的脂质吞噬能力明显减弱,且 APOE<sup>-/-</sup>小鼠的斑块明显消退。Wei 等<sup>[46]</sup>发现 miRNA-155 还可以直接抑制转录因子 Bcl-6 的表达,而减弱促炎因子 NF- $\kappa$ B 信号通路。Lu 等<sup>[47]</sup>发现 miRNA-155 还可靶向结合酪氨酸激酶受体 c-Fms,从而抑制单核细胞分化成巨噬细胞,减少巨噬细胞对纤维帽的降解,稳定了动脉粥样斑块。

### 4.2 miRNA-125a-5p

巨噬细胞通常分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞,其中 M1 型巨噬细胞被认为是促炎型巨噬细胞即经典活化, M2 型巨噬细胞被认为可以发挥降低炎症反应即选择性活化<sup>[48]</sup>。巨噬细胞的极化在动脉粥样硬化过程中发挥着重要的作用<sup>[49]</sup>。Banerjee 等<sup>[50]</sup>发现 miRNA-125a-5p 在 M2 型巨噬细胞上的表达量要高于 M1 型巨噬细胞,miRNA-125a-5p 能够抑制巨噬细胞的经典活化,促进选择性活化。Chen 等<sup>[51]</sup>利用转染技术导入 miRNA-125a-5p 抑制剂,发现巨噬细胞对脂类的摄取能力显著提高,并提高了相关的清道夫受体的表达和炎症细胞因子的分泌,认为 miRNA-125a-5p 可能部分参与调控 ox-LDL 刺激的单核细胞过程

中的炎症反应, 摄取脂质和靶基因 ORP9 的表达, 而该过程有可能起到了抑制动脉粥样硬化发展的作用; 通过细胞实验证实, 在人急性单核细胞白血病细胞株 (THP-1 细胞株) 中抑制 miRNA-125a-5p 表达后, 各种炎症因子如 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  及 TGF- $\beta$  增加, 同时巨噬细胞的清道夫受体表达也上调, 脂质摄入增加。以上研究表明 miRNA-125a-5p 发挥着抑制动脉粥样硬化的作用。

### 4.3 miRNA-147

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是天然免疫系统中特异的 I -型跨膜受体及病原模式识别受体, 在急性炎症反应、细胞信号转导和细胞凋亡中起重要作用<sup>[52]</sup>。Liu 等<sup>[53]</sup>在脂多糖喂养的小鼠巨噬细胞中可观察到, 多种 TLR 均可刺激产生 miRNA-147, 而 miRNA-147 可负性调节 TLR 相关的信号, 证明 TLR 刺激可诱导 miRNA-147, 从而阻止了过度的炎症反应这一负反馈环路。

### 4.4 miRNA-33

增加三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter, ABCA1) 的表达对高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的产生及逆向胆固醇转运至关重要<sup>[54]</sup>。研究发现, 用 miRNA-33 抑制剂对小鼠进行处理, ABCA1 表达增强, HDL 上升, 细胞胆固醇外排功能增强<sup>[55]</sup>。在非洲绿猴体内注射 miRNA-33 抑制剂, 12 周后也发现血浆中 HDL 持续上升, 动脉粥样硬化的进程缓解<sup>[56]</sup>。过表达 miRNA-33 可引起 ABCA1 mRNA、蛋白质及血浆 HDL 水平下降<sup>[57]</sup>, 而抑制内源性 miRNA-33 会增加 ABCA1 蛋白的表达<sup>[58]</sup>。Ouimet 等<sup>[55]</sup>认为 miRNA-33 可靶向巨噬细胞中关键的调控子和效应因子, 减少脂滴的分解代谢。

此外, 其他相关研究揭示 miRNA-342-5p、miRNA-21、miRNA-223 和 miRNA-9 均对巨噬细胞功能具有调节作用, 进而影响动脉粥样硬化病变发展 (表 3)。

表 3 miRNAs 对巨噬细胞的调节

Tab. 3 Regulation of macrophage miRNAs in atherosclerosis

miRNA	靶基因或下游效应因子	对巨噬细胞的调节	对动脉粥样硬化进程的影响	参考文献
miRNA-155	BCI-6/c-Fms/LOX-1	↑ 脂质摄取 / ↓ NF- $\kappa$ B 通路	未知	[45, 59]
miRNA-125-5p	ORP9	↓ M1 巨噬细胞活化	抑制	[51]
miRNA-33	ABCA1/ABCG1/NPC1	↑ 炎症反应	促进	[55, 56]
miRNA-342-5p	AKT1	↑ 炎症反应	促进	[60]
miRNA-21	STAT3, SOCS1, MKK3	↓ 脂质摄取和炎症反应	抑制	[61]
miRNA-223	PKNOX, CXCL2, CCL3	↓ M1 巨噬细胞活化	抑制	[62]



miRNA-9	JAK1/MMP13/ACTA1	↑ 炎症反应	促进	[63, 64]
MiRNA-181a	TLR4	↓ 脂质摄取	抑制	[65]

注: ABCG1.三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G1; NPC1.胆固醇转运蛋白 1; AKT1.拟南芥钾离子运输蛋白 1; STAT3.信号转导与转录激活因子蛋白 3; JAK1.酪氨酸蛋白激酶 1; ACTA1.骨骼肌蛋白  $\alpha$ 1。

## 5 展望

近年来对 miRNAs 与动脉粥样硬化之间关系的研究逐渐增多, 成为一个新兴且热门的领域。以 miRNAs 为基础来治疗干预动脉粥样硬化前景广阔, 但仍有很多的问题急需解决, 如: 同一 miRNA 可同时作用于多种细胞, 同一 miRNA 同时具有多个作用靶点以及代谢稳定性等问题。通过深入揭示 miRNAs 与靶基因之间的调控机制, 进一步发展 miRNAs 相关递送技术如纳米基因载体系统, 可有助于达到预防和干预动脉粥样硬化的目的。

### 参考文献:

- [1] HOPKINS P N. Molecular biology of atherosclerosis [J]. *Physiological Reviews*, 2013, 93(3): 1317-1542.
- [2] TABAS I, WILLIAMS K J, BOREN J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1832-1844.
- [3] ALEXANDER J S, ELROD J W. Extracellular matrix, junctional integrity and matrix metalloproteinase interactions in endothelial permeability regulation [J]. *Journal of Anatomy*, 2002, 200(6): 561-574.
- [4] WEI Y, CORBALAN-CAMPOS J, GURUNG R, et al. Dicer in macrophages prevents atherosclerosis by promoting mitochondrial oxidative metabolism [J]. *Circulation*, 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031589
- [5] WANG D, UHRIN P, MOCAN A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways [J]. *Biotechnology Advances*, 2018, doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.04.006.
- [6] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [7] HARRIS T A, YAMAKUCHI M, FERLITO M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(5): 1516-1521.

- [8] HARTMANN P, SCHOBBER A, WEBER C. Chemokines and microRNAs in atherosclerosis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2015, 72(17): 3253-3266.
- [9] SCHOBBER A, NAZARI-JAHANTIGH M, WEI Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 [J]. Nat Med, 2014, 20(4): 368-376.
- [10] LI Y, SONG Y-H, LI F, et al. microRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 381(1): 81-83.
- [11] SU REZ Y, FERN NDEZ-HERNANDO C, POBER J S, et al. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells [J]. Circulation Research, 2007, 100(8): 1164-1173.
- [12] XU J, LIU Y, DENG M, et al. MicroRNA221-3p modulates Ets-1 expression in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis of temporomandibular joint [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2016, 24(11): 2003-2011.
- [13] ZUO K, LI M, ZHANG X, et al. MiR-21 suppresses endothelial progenitor cell proliferation by activating the TGFbeta signaling pathway via downregulation of WWP1 [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 8(1): 414-422.
- [14] ZHOU J, WANG K C, WU W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(25): 10355-10360.
- [15] WU X Y, FAN W D, FANG R, et al. Regulation of microRNA-155 in endothelial inflammation by targeting nuclear factor (NF)-kappaB P65 [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2014, 115(11): 1928-1936.
- [16] VEL ZQUEZ K T, ENOS R T. miR155 deficiency aggravates high-fat diet-induced adipose tissue fibrosis in male mice [J]. Physiologia Plantarum, 2017, 5(18): e13412.
- [17] SUN H X, ZENG D Y, LI R T, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase [J]. Hypertension, 2012, 60(6): 1407-1414.
- [18] LIU H, LI G, ZHAO W, et al. Inhibition of MiR-92a may protect endothelial cells after acute myocardial infarction in rats: role of KLF2/4 [J]. Medical Science Monitor : International Medical

Journal of Experimental and Clinical Research, 2016, 22 : 2451-2462.

[19] LOYER X, POTTEAUX S, VION A C, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice [J]. *Circulation Research*, 2014, 114(3): 434-443.

[20] YU S, HONG Q, WANG Y, et al. High concentrations of uric acid inhibit angiogenesis via regulation of the Kruppel-like factor 2-vascular endothelial growth factor-A axis by miR-92a [J]. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2015, 79(11): 2487-2498.

[21] LEE D-Y, LIN T-E, LEE C-I, et al. MicroRNA-10a is crucial for endothelial response to different flow patterns via interaction of retinoid acid receptors and histone deacetylases [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(8): 2072-2077.

[22] 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-kappaB pathway [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 38(6): 1871-1878.

[23] FANG Y, SHI C, MANDUCHI E, et al. MicroRNA-16a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(30): 13450-13455.

[24] SON D J, KUMAR S, TAKABE W, et al. The atypical mechanosensitive microRNA-712 derived from pre-ribosomal RNA induces endothelial inflammation and atherosclerosis [J]. *Nature Communications*, 2013, 4:3000.

[25] CHEN Z, WANG M, HE Q, et al. MicroRNA-98 rescues proliferation and alleviates ox-LDL-induced apoptosis in HUVECs by targeting LOX-1 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 13(5): 1702-1710.

[26] HARTMANN P, ZHOU Z, NATARELLI L, et al. Corrigendum: endothelial dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4 [J]. *Nature Communications*, 2016, 7:11907.

[27] ITO T, YAGI S, YAMAKUCHI M. MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2010, 398(4): 735-740.

[28] BADI I, BURBA I, RUGGERI C, et al. MicroRNA-34a induces vascular smooth muscle cells senescence by SIRT1 downregulation and promotes the expression of age-associated pro-inflammatory

secretory factors [J]. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2015, 70(11): 1304-1311.

[29] DING Y, SUN X. MicroRNAs and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. 2017, 2017:4080364.

[30] CHENG H S, SIVACHANDRAN N, LAU A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5(7): 1017-1034.

[31] LIU X, CHENG Y, YANG J, et al. Flank sequences of miR-145/143 and their aberrant expression in vascular disease: mechanism and therapeutic application [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2013, 2(6): e000407.

[32] ZHAO W, ZHAO S P, ZHAO Y H. MicroRNA-143/-145 in cardiovascular diseases [J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015:531740.

[33] 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]. *Circulation Research*, 2009, 105(2): 158-166.

[34] CORDES K R, SHEEHY N T, WHITE M P, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. *Nature*, 2009, 461(7256): 705-710.

[35] SWEET D R, FAN L, HSIEH P N, et al. Kruppel-Like factors in vascular inflammation: mechanistic insights and therapeutic potential [J]. *Frontiers in Cardiovascular medicine*, 2018, 5:6.

[36] QUINTAVALLE M, ELIA L, CONDORELLI G, et al. MicroRNA control of podosome formation in vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2010, 189(1): 13-22.

[37] 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]. *Circulation Research*, 2009, 104(4): 476-487.

[38] DAVIS B N, HILYARD A C, NGUYEN P H, et al. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(6): 3728-3738.

[39] LI P, ZHU N, YI B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation [J]. *Circulation Research*, 2013, 113(10):

1117-1127.

[40] ZHANG X, SHAO S, GENG H, et al. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99(5): E766-E774.

[41] XU Z, HAN Y, LIU J, et al. MiR-135b-5p and MiR-499a-3p promote cell proliferation and migration in atherosclerosis by directly targeting MEF2C [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:12276.

[42] LIU M, TAO G, LIU Q, et al. MicroRNA let-7g alleviates atherosclerosis via the targeting of LOX-1 in vitro and in vivo [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 40(1): 57-64.

[43] ZHANG Z W, GUO R W, LV J L, et al. MicroRNA-99a inhibits insulin-induced proliferation, migration, dedifferentiation, and rapamycin resistance of vascular smooth muscle cells by inhibiting insulin-like growth factor-1 receptor and mammalian target of rapamycin [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 486(2): 414-422.

[44] LI X, KONG D, CHEN H, et al. miR-155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1 [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:21789.

[45] TIAN F J, AN L N, WANG G K, et al. Elevated microRNA-155 promotes foam cell formation by targeting HBP1 in atherogenesis [J]. *Cardiovascular Research*, 2014, 103(1): 100-110.

[46] WEI Y, ZHU M, CORBALAN-LEAMPOS J, et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35(4): 796-803.

[47] LU C, HUANG X, ZHANG X, et al. miR-221 and miR-155 regulate human dendritic cell development, apoptosis, and IL-12 production through targeting of p27kip1, KPC1, and SOCS-1 [J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4293-4303.

[48] TABAS I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(1): 36-46.

[49] LAWRENCE T, NATOLI G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(11): 750-761.

[50] BANERJEE S, CUI H, XIE N, et al. miR-125a-5p regulates differential activation of macrophages and inflammation [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(49): 35428-36.

[51] 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]. *Cardiovascular Research*, 2009, 83(1): 131-139.

[52] CAPLAN I F, MAGUIRE-ZEISS K A. Toll-Like Receptor 2 Signaling and Current Approaches for Therapeutic Modulation in Synucleinopathies [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9:417.

[53] LIU G, FRIGGERI A, YANG Y, et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(37): 15819-15824.

[54] YVAN-CHARVET L, WANG N, TALL A R. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular biology*, 2010, 30(2): 139-143.

[55] OUI MET M, EDIRIWEERA H, AFONSO M S, et al. microRNA-33 Regulates Macrophage Autophagy in Atherosclerosis [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular biology*, 2017, 37(6): 1058-1067.

[56] RAYNER K J, SUAREZ Y, DAVALOS A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1570-3.

[57] MARQUART T J, ALLEN R M, ORY D S, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(27): 12228-12232.

[58] RAYNER K J, ESAU C C, HUSSAIN F N, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and reduces VLDL triglycerides [J]. *Nature*, 2011, 478(7369): 404-407.

[59] NAZARI-JAHANTIGH M, WEI Y, NOELS H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(11): 4190-4202.

[60] WEI Y, NAZARI-JAHANTIGH M, CHAN L, et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 127(15): 1609-1619.

[61] CANFR N - DUQUE A, ROTLLAN N, ZHANG X, et al. Macrophage deficiency of miR - 21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2017, 9(9): 1244.

[62] DORHOI A, IANNACCONE M, FARINACCI M, et al. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013,

123(11): 4836-4848.

[63] XU J, HU G, LU M, et al. MiR-9 reduces human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 to decrease THP-1 macrophage-derived foam cell formation [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2013, 45(11): 953-962.

[64] WANG Y, HAN Z, FAN Y, et al. MicroRNA-9 Inhibits NLRP3 Inflammasome activation in human atherosclerosis inflammation cell models through the JAK1/STAT signaling pathway [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry : International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2017, 41(4): 1555-1571.

[65] DU X J, LU J M. MiR-181a inhibits vascular inflammation induced by ox-LDL via targeting TLR4 in human macrophages [J]. 2018, doi: 10.1002/jcp.26622.

## Research Progresses of miRNAs Regulation of Cellular Functions in Atherosclerosis

CHEN Xiaomei, MU Yalin, LÜ Peng, LIU Gang\*

(School of Public Health, Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

**Abstract:** Atherosclerosis and its accompanying clinical disease, such as stroke, myocardial infarction, are the leading cause of mortality and morbidity in the world. Over the past decade, microRNAs (miRNAs) have emerged as evolutionarily conserved and serve as important regulators of pathophysiological cellular effects involved in atherosclerosis. This review aims to provide a comprehensive perspective of miRNAs, mostly focusing on mechanism of action and relevance in regulating endothelial cell, vascular smooth muscle cell and macrophage functions in the pathogenesis of atherosclerosis.

**Key words:** miRNA; atherosclerosis; endothelial cell; vascular smooth muscle cell; macrophage