

# miRNA与动脉粥样硬化相关性研究进展

杨 艳, 陈 鹏

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2022年1月9日; 录用日期: 2022年2月3日; 发布日期: 2022年2月11日

## 摘 要

微小核糖核酸(miRNA, MicroRNA)是一类非编码单链RNA分子,越来越多的研究证据表明miRNA能够影响动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生发展,并为AS的诊断及治疗提供了靶点。AS发生发展主要和内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞密切相关。本文就miRNA通过作用于平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞影响AS的相关研究进展进行综述。

## 关键词

微小核糖核酸, 动脉粥样硬化, 内皮细胞, 平滑肌细胞, 巨噬细胞

# Research Progress of Correlation between miRNA and Atherosclerosis

Yan Yang, Peng Chen

School of Pharmacy, Kunming Medical University & Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Feb. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

miRNA is a kind of non-coding single stranded RNA molecules. In recent years, more and more studies have shown that miRNA can affect the occurrence and development of atherosclerosis, and supply a target for the diagnosis and treatment of AS. The development of AS is closely related to endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages. This paper reviews the research progress on the impacts of miRNA on AS by acting on smooth muscle cells, macrophages and endothelial cells.

## Keywords

miRNA, Atherosclerosis, Endothelial Cells, Smooth Muscle Cells, Macrophages

杨艳 1903143087@qq.com



## 1. 引言

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球死亡的主要原因, 每年约有 1780 万人因 CVD 死亡, 而 AS 被认为是 CVD 的主要原因[1] [2]。AS 主要病理因素为异常的脂质代谢, 内皮功能障碍, 血管炎症及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的异常增殖和凋亡等[3]。这其中涉及的主要细胞类型包括 VSMCs、内皮细胞(endothelial cells, ECs)、巨噬细胞(macrophage)。研究已经揭示了 miRNA 在体内调节关键信号和脂质平衡通路中的重要性。miRNA 通过调节 ECs、VSMCs 和巨噬细胞的功能, 进而调节 AS 的进展。本文就 miRNA 通过作用于 ECs、VSMCs 和巨噬细胞影响 AS 的最新研究进行综述, 并讨论 miRNA 作为生物标志物诊断 AS 及利用 miRNA 治疗 AS 的潜在价值。

## 2. miRNA 概述

miRNA 是一类由 18~25 个核苷酸组成的内源性非编码小 RNA 分子, 大多由 RNA 聚合酶 II 转录及加工而产生。其产生过程首先是 RNA 聚合酶 II 催化编码基因的 miRNA 产生初级 miRNA (pri-miRNA), Pri-miRNA 随后进入细胞核内由核糖核酸酶 III 家族 Drosha 催化生成具有发夹样结构的前体 miRNA (pre-miRNA) [4], pre-miRNA 转运至细胞质后, 由 Dicer 酶进一步切割成约为 22nt 的双链 miRNA, 随后 miRNA 双链与 miRNA 诱导的沉默复合物结合, 使信使核糖核酸降解或翻译抑制, 进而影响蛋白质的表达。转录一个 miRNA 分子可以靶向多个信使 RNA, 影响许多基因的表达, 参与多数生理和病理状态的调节。越来越多的证据显示 miRNA 广泛参与了生物发育以及疾病发生、进展的各个环节。miRNA 已经可以从血液、唾液、尿液等体液中分离出来用以作为疾病的新型生物标志物[5]。

## 3. miRNA 与内皮细胞

ECs 在 AS 的发生发展中起着至关重要的作用, 各种致病性因素进入内皮层, 导致细胞活化和功能障碍, 激活的 ECs 高表达黏附分子, 加速 AS 斑块形成。miRNA 调节 ECs 的炎症激活、增殖和再生。其中 miRNA92-a、miRNA-126、miRNA-146a、miRNA-155 和 miRNA-221/222 参与调节 ECs 功能和血管生成, miRNA-217、miRNA-222 和 miRNA-365 促进 ECs 衰老、凋亡和血管新生, 并参与 AS 发生发展[6]。miRNA92-a 是其典型代表之一, 通过低剪切应力(low shear stress, SS)和致 AS 的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)联合上调 miRNA92-a, 从而促进 ECs 的活化和 AS 进展[7]。miRNA-126 在 ECs 中特异性表达, 其功能主要是促进 ECs 增殖分化, 维持血管完整性, 从而防止 AS 病变的形成[8]; 相反, 下调 miRNA-126-5p 表达可以应对高脂血症应激, 并在高发区消除内皮细胞增殖。

另外, miRNA 可调节细胞黏附分子(E 选择素、VCAM-1、ICAM-1)的表达, 黏附分子介导白细胞的黏附和渗出, 在炎症反应中起着关键作用。miR126-3-p 是一种 ECs 特异性 AS 保护性分子。研究表明, 当 miR126-3-p 的表达受到抑制时可增强人急性单核细胞白血病细胞黏附力, 增加 ICAM-1 在人内皮细胞系 EA.hy926 中的积聚, 从而增强单核细胞与 ECs 黏附[9]。最近一项研究显示, 在 APOE 基因敲除小鼠 AS 斑块和血浆中, miR181a-3p 和 miR181a-5p 表达水平均降低, 二者通过靶向生长因子  $\beta$  活化激酶 1 结合蛋白 2 和 NF- $\kappa$ B 关键调节因子, 阻断了 NF- $\kappa$ B 信号通路, 协同减轻 ECs 炎症[10]。因此, 多个 miRNAs 参与 ECs 的调节, 并参与了 AS 的发病机制。

#### 4. miRNA 与血管平滑肌细胞

VSMCs 是正常血管壁的成分, 对维持结构的完整性有重大作用, 其异常增殖和凋亡是 AS 发病的主要危险因素。病变早期, VSMCs 的异常增殖促进斑块形成, 但在 AS 病变晚期, VSMCs 可维持斑块稳定并阻止纤维帽破裂, 其表型的改变是影响 VSMCs 异常增殖的关键因素。研究发现 miRNA-29、miRNA-143/145 和 miRNA-221/222 参与调控 VSMCs 表型转化、增殖和迁移[11]。miRNA-143/145 在许多病理和生理过程中表达, 并能控制 VSMCs 的表型。此外, miRNA-143 和 miRNA-145 协同靶向转录因子网络(kruppel 样因子 4、心肌素和 Elk-1), 促进 VSMCs 分化和增殖[12]。另有研究发现, 在 ox-LDL 诱导的 VSMCs 和 AS 小鼠模型中, miR29a-3-p 表达水平下调, 过表达 miR29a-3-p 可抑制 VSMCs 增殖与迁移[13]。miR-21 在 VSMCs 中的表达较高, 且在很多心血管疾病和 AS 中表达上调。miR-21 过表达使 VSMCs 表型发生转变, 促使细胞增殖和迁移[14]。最近一项研究发现, miR146b-5-p 在 AS 斑块和 VSMCs 中表达均增加。过表达 miR146b-5-p 可下调 B 淋巴细胞瘤 2 相结合抗凋亡基因 1 和基质金属蛋白酶 16, 从而抑制 VSMCs 增殖和迁移[15]。另有研究证据显示, miR-374 水平在 AS 患者血清中明显升高, miR-374 过表达明显促进 VSMCs 增殖和迁移[16]。

#### 5. miRNA 与巨噬细胞

AS 各个阶段均涉及巨噬细胞, 在 AS 早期, 巨噬细胞的自噬抑制泡沫细胞形成, 阻止病变进展, 晚期巨噬细胞自噬功能严重受损, 泡沫细胞的形成增加, 进而脂质堆积, 损害线粒体清除功能, 生成过多活性氧, 最终引起巨噬细胞死亡, 加速 AS 进展[17]。M1 被称为经典或促炎巨噬细胞, M2 称为可选择的或抗炎巨噬细胞。参与调节 M1 和 M2 巨噬细胞之间平衡的 miRNA 越来越多, 包括 miR-223、miR-155、miR-19a、miR-33、miR-let7a、miR-125a、miR-21、miR-214、miR-27a、miR-146a 和 miR-124 等。miR-33 在巨噬细胞的细胞代谢和控制胆固醇外排中发挥重要作用。一方面, miR-33 提高有氧糖酵解, 维持 M1 样巨噬细胞表型, 同时降低对 M2 巨噬细胞发育至关重要的脂肪酸氧化, miR-33 抑制代谢导致组织修复, 解决炎症[18]。miR-155 可以区分 M1 和 M2 巨噬细胞, 并导致 M1 表型数量的增加[19]。miR-342-5p 是 AS 早期阶段位于巨噬细胞中的最重要的 miRNAs 之一, 该 miRNA 通过抑制 Akt1 介导的 miR-155 的抑制, 增加炎症介质的分泌, 如白介素-6 和巨噬细胞诱导的 NOS。因此, 抑制 APOE<sup>-/-</sup>小鼠中的 miR-342-5p 可减轻 AS 病变[20]。miR-146a/b 通过细胞因子的衰减和巨噬细胞中 TLR 信号转导参与炎症分解, miR-146a 在巨噬细胞中的表达是由 APOE 诱导的, 这是一种 AS 的蛋白, 可以抑制体内和体外巨噬细胞的炎症反应[21]。最近有研究显示, 炎性巨噬细胞缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )活化引起线粒体功能障碍和能量耗竭, 导致巨噬细胞坏死性凋亡, 进而引起 AS 坏死核心形成。HIF-1 $\alpha$  可上调 miR-210 水平, 靶向 2,4-二烯酰辅酶 A 还原酶, 诱导巨噬细胞坏死性凋亡; 同时, HIF-1 $\alpha$  下调 miR-383 水平, 通抑制聚腺苷二磷酸核糖水解酶来增加 ATP 消耗, 促进 AS [22]。因此, miRNA 可以通过调节巨噬细胞中不同的通路来影响 AS 的发展。

#### 6. miRNA 作为诊断工具和相关生物制剂

来自临床的调查研究表明, miRNA 可以作为各种疾病的诊断和预后生物标志物, 如心血管疾病、糖尿病、肾脏疾病、类风湿关节炎和癌症。AS 患者血浆中 miR183-5-p、miR-29c 水平明显高, 并且与 C 反应蛋白和颈动脉内膜中层厚度呈正相关, 而后者作为检测 AS 的生物标志物时敏感性和特异性均较高[23]。老年人和心血管疾病患者血浆中 miR-217 水平升高, 其有望成为一个新的心血管衰老的生物标志物[24]。miR-374 高表达可能是诊断 AS 的一个潜在的生物标志物[16]。一项病例对照研究发现, 脑 AS 患者血浆中 miR-126、miR-143 水平均降低, 且与脑 AS 程度呈正相关。miRNA 定量分析可作为非侵入性手段对 AS 进行早期诊断和预后评估, 并指导基于风险分层的治疗。

近年来, AS 在药物治疗方面取得了重大突破, 他汀类药物广泛应用于冠状动脉粥样硬化有心脏病的一级和二级预防, 有效地降低了心血管事件的发生率, 但他汀类药物治疗的风险分级依然较高, 且该类药物会发生肌病和肝脏不良反应。因此, 需要探索新的治疗方法。miRNA 相关生物制剂可用于治疗 AS 及其他的心血管疾病。在 AS 小鼠体内注射 miR-124 激动剂可抑制巨噬细胞凋亡减少斑块的形成[25]。用 miR-383 可靶向 PARG 抑制巨噬细胞坏死性凋亡并延缓 AS 进程[26]。在发生 AS 的 APOE<sup>-/-</sup>小鼠体内注射 miR99a-5-p 激动剂, 可抑制 VSMCs 增殖、迁移, 显著减轻 AS 病变程度。

## 7. 总结与展望

miRNA 靶向基因的能力为通过基因调控治疗疾病打开了一扇门。由于一个 miRNA 可以靶向多个基因, 其他基因靶向也有潜在的副作用。然而, 这种方法可能对复杂的疾病有效, 如 AS。为了获得有效的基于 miRNA 的治疗, 找到 AS 发病机制中重要的失调基因和通路是至关重要的。在过去的几年里, miRNA 已经被证明参与了 AS 的病因和发病机制, 主要是通过调节在炎症过程中发挥作用的基因。尽管如此, 进一步探索和识别在 AS 起始和延续中具有真正意义的 miRNA 仍然是至关重要的。此外, 明确疾病早期和晚期的 miRNA 标志有助于设计 AS 的诊断生物标志物。miRNA 在 AS 中的研究应用前景广阔, miRNA 作为生物标志物在 AS 的诊断、预后以及治疗方面的研究是令人兴奋的。虽然动物研究取得了可喜的成果, 但是在将研究成果转化为临床实践之前, 还需要解决一些实际困难和技术挑战。一旦这些困难得到解决, 基于 miRNA 治疗 AS 的方法将成为一种与其他疗法竞争的潜在疗法。

## 基金项目

云南省基础研究计划重点项目(202001AS070035)。

## 参考文献

- [1] Noels, H., Weber, C. and Koenen, R.R. (2019) Chemokines as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *ArteriosclerThromb Vascular Biology*, **39**, 583-592. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312037>
- [2] 马文君, 马涵萍, 王运红, 等. 《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11): 1041-1064.
- [3] Tao, J., Xia, L., Cai, Z., et al. (2021) Interaction between microRNA and DNA Methylation in Atherosclerosis. *DNA and Cell Biology*, **40**, 101-115. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6138>
- [4] Lee, H., Han, S., Kwon, C.S., et al. (2016) Biogenesis and Regulation of the let-7 miRNAs and Their Functional Implications. *Protein Cell*, **7**, 100-113. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0212-y>
- [5] Mohr, A.M. and Mott, J.L. (2015) Overview of microRNA Biology. *Seminars in Liver Disease*, **35**, 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>
- [6] Schober, A., Nazarijahan, M. and Weber, C. (2015) MiRNA-Mediated Mechanisms of the Cellular Stress Response in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **12**, 361-374. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.38>
- [7] Loyer, X., Potteaux, S., Vion, A.C., et al. (2012) Inhibition of miRNA-92a Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Mice. *Circulation Research*, **114**, 434-443. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302213>
- [8] Schober, A., Schober, A., Nazarijahan, M., et al. (2015) MiRNA-126-5p Promotes Endothelial Proliferation and Limits Atherosclerosis by Suppressing Dlk1. *Nature Medicine*, **20**, 368-376. <https://doi.org/10.1038/nm.3487>
- [9] Ohta, M., Kihara, T., Toriuchi, K., et al. (2020) IL-6 Promotes Cell Adhesion in Human Endothelial Cells via microRNA-126-3p Suppression. *Experimental Cell Research*, **393**, Article ID: 112094. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112094>
- [10] Su, Y., Yuan, J., Zhang, F., et al. (2019) MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p Cooperatively Restrict Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Cell Death & Disease*, **10**, 365. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1599-9>
- [11] Hergenreider, E., Heydt, S., Treguer, K., et al. (2012) Atheroprotective Communication between Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells through miRNAs. *Nature Cell Biology*, **14**, 249. <https://doi.org/10.1038/ncb2441>
- [12] Cordes, K.R., Sheehy, N.T., White, M.P., et al. (2009) miR-145 and miR-143 Regulate Smooth Muscle Cell Fate and Plasticity. *Nature*, **460**, 705-710. <https://doi.org/10.1038/nature08195>

- [13] You, L., Chen, H., Xu, L., *et al.* (2020) Overexpression of miR29a-3-p Suppresses Proliferation, Migration, and Invasion of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis via Targeting TNFRSF1A. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9627974. <https://doi.org/10.1155/2020/9627974>
- [14] Alshanwani, A.R., Riches-Suman, K., O'Regan, D.J., *et al.* (2018) MicroRNA-21 Drives the Switch to a Synthetic Phenotype in Human Saphenous Vein Smooth Muscle Cells. *IUBMB Life*, **70**, 649-657. <https://doi.org/10.1002/iub.1751>
- [15] Sun, D., Xiang, G., Wang, J., *et al.* (2020) miRNA146b-5p Protects against Atherosclerosis by Inhibiting Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *Epigenomics*, **12**, 2189-2204. <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0155>
- [16] Wang, W., Ma, F. and Zhang, H. (2020) MicroRNA-374 Is a Potential Diagnostic Biomarker for Atherosclerosis and Regulates the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **10**, 687-694. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-444>
- [17] Shan, R., Liu, N., Yan, Y., *et al.* (2021) Apoptosis, Autophagy and Atherosclerosis: Relationships and the Role of HSP27. *Pharmacological Research*, **166**, Article ID: 105169. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105169>
- [18] Ouimet, M., Ediriweera, H.N., Gundra, U.M., *et al.* (2015) MicroRNA-33-Dependent Regulation of Macrophage Metabolism Directs Immune Cell Polarization in Atherosclerosis. *Clinical Investigation*, **125**, 4334-4348. <https://doi.org/10.1172/JCI81676>
- [19] Cai, X., Yin, Y., Li, N., *et al.* (2012) Re-Polarization of Tumor-Associated Macrophages to Pro-Inflammatory M1 Macrophages by microRNA-155. *Molecular and Cellular Biology*, **4**, 341-343. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs044>
- [20] Wei, Y., Nazari-Jahantigh, M., Chan, L., *et al.* (2013) The microRNA-342-5p Fosters Inflammatory Macrophage Activation through an Akt1- and microRNA-155-Dependent Pathway during Atherosclerosis. *Circulation*, **127**, 1609-1619. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000736>
- [21] Li, K., Ching, D., Luk, F.S., *et al.* (2015) Apolipoprotein E Enhances microRNA-146a in Monocytes and Macrophages to Suppress Nuclear Factor-KB-Driven Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation Research*, **114**, Article ID: 305844. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.305844>
- [22] Karshovska, E., Wei, Y., Subramanian, P., *et al.* (2020) HIF-1 $\alpha$  (Hypoxiainducible Factor-1 $\alpha$ ) Promotes Macrophage Necroptosis by Regulating miR-210 and miR-383. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 583-596. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313290>
- [23] Pereira-da-Silva, T., Napoleão, P., Costa, M.C., *et al.* (2021) Circulating miRNAs Are Associated with the Systemic Extent of Atherosclerosis: Novel Observations for miR27b and miR146. *Diagnostics (Basel)*, **11**, 318. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020318>
- [24] Yebenes, V.G., Briones, A.M., Martos-Folgado, I., *et al.* (2020) Aging-associated miR217 Aggravates Atherosclerosis and Promotes Cardiovascular Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 2408-2424. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314333>
- [25] Liang, X., Wang, L., Wang, M., *et al.* (2020) MicroRNA-124 Inhibits Macrophage Cell Apoptosis via Targeting p38/MAPK Signaling Pathway in Atherosclerosis Development. *Aging (Albany NY)*, **12**, 13005-13022. <https://doi.org/10.18632/aging.103387>
- [26] Qiao, Y., Wang, C., Kou, J., *et al.* (2020) Micro RNA-23a Suppresses the Apoptosis of Inflammatory Macrophages and Foam Cells in Atherogenesis by Targeting HSP90. *Gene*, **729**, Article ID: 144319. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144319>