

MicroRNA 在腹主动脉瘤发生中的调控机制

郭真真 戴秋艳

【摘要】 MicroRNA(miRNA)是一种新发现的基因表达调控因子,主要通过与其靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)结合,抑制 mRNA 编码蛋白质的翻译过程实现调控作用,在细胞分化、增殖、凋亡、新陈代谢等过程中均发挥重要作用。近年研究发现,多种 miRNA 与腹主动脉瘤的发生发展相关,并在细胞外基质降解、血管平滑肌细胞凋亡、炎症、血管新生等环节发挥调节作用。该文对 miRNA 调控机制及其在腹主动脉瘤中的调节作用及相关研究进展作一综述。

【关键词】 MicroRNA;调控机制;腹主动脉瘤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.015

1 腹主动脉瘤的形成

腹主动脉瘤是一种严重的致死性血管疾病,多发生于老年男性,发病率逐年增加,已经成为老年人的十大死亡原因之一^[1]。高龄、男性、吸烟、家族史、向心性肥胖、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高血压等是其发病的危险因素。主要发病机制包括:(1)细胞外基质降解。主动脉的细胞外基质包括胶原、弹力蛋白、纤黏连蛋白、层黏连蛋白等,是维持血管壁结构完整性和弹性的主要成分。细胞外基质降解主要由基质金属蛋白酶(MMP)介导,其中 MMP-2 和 MMP-9 最重要也是研究最多的。当 MMP 表达增强或其特异性抑制剂(TIMP)表达降低,均会导致 MMP 活性增加,从而降解细胞外基质,导致血管壁完整性丧失、弹性下降,最终导致主动脉扩张或主动脉瘤形成;(2)平滑肌细胞凋亡。在人类腹主动脉瘤组织标本中发现,中膜平滑肌细胞减少与平滑肌细胞凋亡有关^[2],而细胞外基质降解也可以导致平滑肌细胞的“失巢性凋亡”;(3)炎症。目前已知参与主动脉瘤形成的炎症细胞有巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞和 T、B 淋巴细胞等。炎症细胞不仅可以释放蛋白溶解酶降解弹力蛋白和其他细胞外基质,也可分泌炎症因子和趋化因子招募更多的炎症细胞,并刺激血管平滑肌细胞合成表型的转变;(4)血管新生。血管新生与炎症反应密切相关,一般认为是促进主动脉破裂的因素,而炎症也可通过刺激血管新生调节腹主动脉瘤的发生和发展。这几个重要的发病机制之间存在密切联系,其中,细胞外基质降解发挥最重要的作用。

2 MicroRNA 及其调控机制

MicroRNA(miRNA)是一类高保守性的广泛存在于真核生物的非编码小 RNA,是一种新型基因表达调控因子,主要通过抑制靶基因蛋白质翻译或降解靶 mRNA 发挥作用。在动物中,多数 miRNA 被认为是通过抑制转录后翻译过程发挥作用,而在植物中,则主要通过降解靶 mRNA。miRNA 参与了细胞分化、增殖、凋亡过程,因而与多种疾病,如肿瘤、心血管疾病、纤维化疾病、病毒感染等密切相关。近年来,在研究腹主动脉瘤发生发展过程中,多种调节细胞外基质降解、平滑肌细胞凋亡的 miRNA 被识别,并被阐明可能参与了调节。

2.1 细胞外基质

细胞外基质降解是促进腹主动脉瘤发生和发展的最重要因素。有研究发现,miR-29 可引起肝星状细胞的细胞外基质中纤维蛋白原、弹力蛋白、胶原以及层黏连蛋白表达下降,对小梁网细胞的研究也观察到相似结果,且动物实验也发现 miR-29 与主动脉细胞外基质降解相关^[3-6]。

miR-29 家族包括 miR-29a、miR-29b、miR-29c 3 个成员。动物实验发现,miR-29b 在腹主动脉瘤组织呈低表达,给予小鼠 miR-29b 抑制剂干预后,血管内胶原和弹力蛋白表达均上调,细胞外基质 MMP2 和 MMP9 表达下调;这在猪胰蛋白酶和血管紧张素(Ang II)刺激诱发的 2 种腹主动脉瘤小鼠模型中,均得到证实^[7]。miR-29b 通过转化生长因子(TGF)- β 信号通路及对靶基因 COL1A1、COL2A1、COL3A1 的调节,因此很可能就是通过调节多种基因修饰、细胞外基质蛋白(如胶原、纤维蛋白-1、弹力蛋白)、损伤修复等在腹主动脉瘤的发生发展中发挥重要作用^[8]。

基金项目:国家自然科学基金(81370415)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院心内科

通信作者:戴秋艳,Email: daiqiuyan@medmail.com.cn

miR-29 的表达也与年龄相关,而年龄是主动脉瘤发生的重要危险因素。与年轻鼠相比,老年鼠腹主动脉瘤组织中 miR-29b 表达上调更显著^[9-10]。其他研究发现,在人的胸主动脉瘤组织样本中一些 miRNA(miRs-1,-21,-29a,-133a,-486)呈低表达水平,而 miR-29b 表达无明显异常,MMP-2 和 MMP-9 分别是 miR-29a 和 miR-133a 作用的靶蛋白^[11]。这 2 个研究结果不一致,可能与主动脉瘤发生的部位以及年龄差异相关,尚需要进一步实验证实。

2.2 血管平滑肌细胞中增殖、表型转变和凋亡

血管平滑肌细胞是血管中膜的唯一细胞成分,其正常增殖与分化是维持血管正常功能的必要条件。目前研究发现,多个 miRNA 在血管平滑肌细胞中特异表达。

Maegdefessel 等^[12]发现,在 Ang II 和猪胰蛋白酶联合诱导的小鼠腹主动脉瘤模型中,miR-21 表达上调,并主要通过靶磷酸酶基因 PTEN 调节抑制 PTEN-PI3K-AKT 信号通路,调节平滑肌细胞的增殖和凋亡平衡,从而起保护作用。此外,两组动物模型均给予尼古丁干预后,miR-21 表达上调更加明显。尼古丁使 miR-21 表达上调的分子机制尚不明确,鉴于尼古丁在腹主动脉发生发展中发挥重要作用^[13],有必要进一步研究阐明其确切机制。

miR-143 和 miR-145 参与平滑肌细胞收缩表型和增殖表型的维持。体外实验发现,增殖表型的平滑肌细胞中 miR-145 表达下降,miR-145 可显著抑制平滑肌细胞增殖,其可能机制与抑制 Kruppl 样因子 4/5(KLF4/5)、钙调蛋白激酶 II δ 的表达相关。而 miR-143 主要通过抑制靶基因 Elk-1 和 ACE 的表达,从而参与血管平滑肌细胞分化和增殖的调节^[14]。此外,miR-221、miR-222 和 miR-146a 也参与调节血管平滑肌细胞的分化和增殖。miR-221 主要通过血小板相关的生长因子调节平滑肌细胞的增殖和迁移等^[15];miR-26a 通过靶蛋白 SMAD1 和 SMAD4 促进血管平滑肌细胞的分化^[16];miR-31 可能通过 MAPK-miR-31-LATS2 途径调节血管平滑肌细胞的增殖和分化过程^[17-18];miR-208 则可能通过调节细胞周期调节平滑肌细胞的增殖^[19]。

2.3 单核-巨噬细胞与炎症

炎症在腹主动脉瘤的发生发展以及破裂过程均发挥重要作用^[20-21]。炎症细胞不仅释放蛋白溶解酶破坏弹力纤维和其他基质蛋白,也释放炎症因子和趋化因子吸引更多的炎症细胞,刺激血管平滑肌细胞表型的转变。研究显示,在尼古丁和(或)Ang II 诱导的腹主动脉瘤模型中,巨噬细胞、肥大细

胞等炎症细胞浸润增多^[22-23]。研究发现,miR-155 和 miR-221 可以通过靶向巨噬细胞集落刺激因子受体(c-Fms),抑制单核细胞向巨噬细胞分化,从而减少巨噬细胞对血管壁的“破坏”作用^[24]。miR-181b 通过抑制核因子(NF)- κ B 信号通路,减少炎症因子(血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、E-选择素等)的合成和分泌,从而降低动脉粥样硬化的发生率^[25],Sun 等^[26]在 apoE^{-/-}小鼠在体实验中也得出相同的结果。然而 miR-181b 对腹主动脉瘤的调节作用未见报道。

2.4 血管内皮细胞

血管新生是主动脉瘤和动脉粥样硬化发生发展的共同病理改变^[27]。关于 miRNA 在血管新生和腹主动脉瘤发生中的直接介导作用研究较少。血管内皮生长因子是目前已知最强、最主要的诱导血管发生的生长因子。研究显示,miR-516a-5p 和 miR-1260 在人腹主动脉瘤组织表达异常,与正常血管组织相比,miR-516a-5p 表达量增高 2 倍,miR-1260 表达量则约为正常值的 1/4;3 种靶蛋白——白细胞介素-3、血管内皮生长因子 A、I 型胶原起到关键调节作用^[28]。MiR-15b、miR16、miR-20a、miR-20b 在缺氧的内皮细胞中表达下调,而血管内皮生长因子表达上调,促进血管新生^[29],但机制尚不明确。此外,miR-214 可通过靶向抑制一氧化氮合酶的表达,影响血管功能,抑制内皮细胞再生^[30]。

2.6 其他 miRNA

除了目前研究较多的 miR-29 和 miR-21 等,还有一些 miRNA 可能在腹主动脉瘤的发生发展中发挥作用。Liu 等^[31]用胶原酶诱导 SD 大鼠主动脉瘤模型,28 d 后,主动脉瘤直径较对照组扩张 50% 以上,取实验组和对照组血管组织,检测发现腹主动脉瘤组织中 15 种 miRNA 表达异常。其中 miR-146a、miR-221、miR-92a、miR-19b、miR-222、miR-34b、miR-142-3p、miR-188、miR-132、miR-19a 表达上调,miR-301a、miR-152、miR-497、miR-148b-3p、miR-181d 表达下降。然而,这些表达异常的 miRNA 对腹主动脉瘤的发生和发展过程中产生的“破坏”或保护作用及其机制并不明确,尚需要进一步实验研究。

3 结语

多种 miRNA 参与调节腹主动脉瘤的发生发展过程,然而,由于 miRNA 的多样性,表达调控的敏感性,以及靶基因的多样性,其调控机制尚需进一步研究。未来有可能设计以 miRNA 为靶点的药物,进行靶向治疗,为腹主动脉瘤治疗提供新方法。

参 考 文 献

- [1] Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, et al. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(2):92-102.
- [2] Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, et al. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms[J]. *Circulation*, 1999, 99(1):96-104.
- [3] Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(4):419-432.
- [4] Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction[J]. *PloS one*, 2011, 6(9):e24568.
- [5] Villarreal G, Jr, Oh DJ, Kang mh, et al. Coordinated regulation of extracellular matrix synthesis by the microRNA-29 family in the trabecular meshwork[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):3391-3397.
- [6] Ott CE, Grunhagen J, Jager M, et al. MicroRNAs differentially expressed in postnatal aortic development downregulate elastin via 3' UTR and coding-sequence binding sites[J]. *PloS one*, 2011, 6(1):e16250.
- [7] Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, et al. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2):497-506.
- [8] Milewicz DM. MicroRNAs, fibrotic remodeling, and aortic aneurysms[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2):490-493.
- [9] Boon RA, Seeger T, Heydt S, et al. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation[J]. *Circ Res*, 2011, 109(10):1115-1119.
- [10] Ugalde AP, Ramsay AJ, de la Rosa J, et al. Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53[J]. *EMBO J*, 2011, 30(11):2219-2232.
- [11] Jones JA, Stroud RE, O'Quinn EC, 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.
- [12] Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, et al. MicroRNA-21 blocks abdominal aortic aneurysm development and nicotine-augmented expansion[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(122):122ra22.
- [13] Li ZZ, Dai QY. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: role of nicotine and nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:103120.
- [14] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12):1590-1598.
- [15] 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):3728-3738.
- [16] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4):1035-1043.
- [17] Liu X, Cheng Y, Chen X, et al. MicroRNA-31 regulated by the extracellular regulated kinase is involved in vascular smooth muscle cell growth via large tumor suppressor homolog 2[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(49):42371-42380.
- [18] 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.
- [19] Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(8):1560-1568.
- [20] Treska V, Kocova J, Boudova L, et al. Inflammation in the wall of abdominal aortic aneurysm and its role in the symptomatology of aneurysm[J]. *Cytokines Cell Mol Ther*, 2002, 7(3):91-97.
- [21] Parry DJ, Al-Barjas HS, Chappell L, et al. Markers of inflammation in men with small abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(1):145-151.
- [22] Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, et al. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10):1458-1464.
- [23] Wang S, Zhang C, Zhang M, et al. Activation of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ by nicotine instigates formation of abdominal aortic aneurysms in mice in vivo[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6):902-910.
- [24] 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.
- [25] Sun X, Icli B, Wara AK, et al. MicroRNA-181b regulates NF- κ B-mediated vascular inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6):1973-1990.
- [26] Sun X, He S, Wara AK, et al. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits NF- κ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in *apoE*^{-/-} mice[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1):32-40.
- [27] Trollope AF, Golledge J. Angiopoietins, abdominal aortic aneurysm and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2):237-243.
- [28] Cheuk BL, Cheng SW. Identification and characterization of microRNAs in vascular smooth muscle cells from patients with abdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(1):202-209.
- [29] Hua Z, Lv Q, Ye W, et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia[J]. *PloS One*, 2006, 1:e116.
- [30] Chan LS, Yue PY, Mak NK, et al. Role of microRNA-214 in ginsenoside-Rg1-induced angiogenesis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(4):370-377.
- [31] Liu G, Huang Y, Lu X, et al. Identification and characteristics of microRNAs with altered expression patterns in a rat model of abdominal aortic aneurysms[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222(3):187-193.

(收稿:2013-10-29 修回:2014-04-07)

(本文编辑:金谷英)